

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

Interpretación de la prueba de tuberculina en niños y vacunados con BCG

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Roi Piñeiro Pérez

Directores

María José Cilleruelo Ortega

María José Mellado Peña

Andrés Bodas Pinedo

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**INTERPRETACIÓN DE LA
PRUEBA DE TUBERCULINA
EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG**

ROI PIÑEIRO PÉREZ

DIRIGIDA POR:

DRA. DÑA. MARÍA JOSÉ CILLERUELO ORTEGA

DRA. DÑA. MARÍA JOSÉ MELLADO PEÑA

DR. D. ANDRÉS BODAS PINEDO

Madrid, 2012



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Hospital Clínico San Carlos

Martín Lago, s/n - 28040 Madrid

Tels.: 91 330 35 00 / 55

Fax: 91 330 35 53

EL PROF. FLORENCIO BALBOA DE PAZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID,

HACE CONSTAR:

Que D. Roi Piñeiro Pérez, ha realizado en el Departamento de Pediatría, bajo la dirección de los Doctores Dña. María José Cilleruelo Ortega, Dña. María José Mellado Peña y D. Andrés Bodas Pinedo, el trabajo titulado: "INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG".

Este estudio se encuentra terminado y reúne las condiciones requeridas para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, 11 de enero de 2012.



A mis padres

A Ana

A Miguel y Marta

A Pablo Martín Fontelos

AGRADECIMIENTOS

No es fácil enfrentarse al apartado de agradecimientos después de casi tres años de trabajo, pero no tengo ninguna duda de que el primero de ellos debe ir dirigido en conjunto al Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III, sin el que esta tesis no habría sido posible. A todo el equipo médico y al equipo de enfermería, que a lo largo de seis años fueron cuidando la salud de miles de niños inmigrantes y procedentes de Adopción Internacional, mientras me fueron enseñando todos los secretos de la mejor subespecialidad pediátrica que hasta hoy he conocido, y fuimos completando la base de datos que permitió el estudio que ahora presento. Gracias a la Dra. María José Cilleruelo Ortega y a la Dra. María José Mellado Peña (Cille y Pepa), las mejores directoras con las que podría haber soñado para el esfuerzo que supone una tesis. Gracias a la Dra. Milagros García López Hortelano y al Dr. Julián Villota Arrieta (Miluca y Julián). Gracias a todos aquellos residentes de Pediatría que aprendieron allí junto a mí, y añadieron también su pequeño granito de arena a este trabajo. Son muchos, pero no puedo olvidarme de la Dra. Marta García Ascaso y del Dr. Antonio Medina Claros. Gracias por los casi dos años que pude pasar allí con vosotros, por las sesiones clínicas en las que incluso una cita de un manuscrito podía convertirse en una potencia, por el zumo de naranja del mediodía, por enseñarme a escribir artículos, por vuestra paciencia, docencia y humildad, por potenciar la Infectología Pediátrica, por las sesiones de los lunes, por las risas compartidas, por hacer de las horas laborables una ilusión continua, y por ser mucho más que compañeros de trabajo. Y gracias al Dr. Pablo Martín Fontelos, por hacer que todo

esto fuera posible, por tratarme desde el primer día como si fuera su hijo y por haber creído siempre en mí.

Gracias también a la Dra. Isabel Millán Santos y a la Dra. María Belén Ruíz Antorán, de los Servicios de Estadística y Farmacología Clínica del Hospital Puerta de Hierro – Majadahonda, que me ayudaron, entre almendras y anacardos, con todo el análisis de los datos. Sin su ayuda, los resultados y conclusiones de esta tesis tampoco habrían sido posibles. Gracias también al Dr. Andrés Bodas Pinedo, del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, por su revisión final del manuscrito y su ayuda con todo el tema burocrático, cuya dificultad merecería, a su vez, otro estudio aparte; y al Dr. Carlos Maluenda Carrillo y al Dr. Florencio Balboa de Paz, ambos también del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, por abrirme los ojos al mundo de la investigación clínica pediátrica durante mi periodo formativo como residente en dicho hospital.

Gracias a Alfonso Pedro Piñeiro Pérez, uno de los mejores periodistas que he tenido el placer de conocer y que me ayudó, no solo a nacer, sino a corregir toda la parte gramatical y ortográfica de la tesis. Gracias también, por supuesto, a mi madre, por cuidarme hasta que pude hacerlo yo solo y por seguir haciéndolo después, y a mi hermano, por ser mi mejor amigo, y por su inestimable ayuda con la maquetación. Y por último, pero no menos importante, a Ana y a Miguel, por hacerme disfrutar cada minuto de mi vida a pesar de todos aquellos que esta tesis nos ha robado; no os preocupéis, los recuperaremos. No me olvido de ti Marta, pero es que aún ni siquiera sé si te llamaremos así, ojalá.

ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
ACIP	Comité Asesor de Inmunizaciones (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AEP	Asociación Española de Pediatría
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
IGRA	Técnicas diagnósticas basadas en la producción de interferón-gamma por las células T sensibilizadas frente a <i>MTB</i> (<i>Interferon Gamma Release Assays</i>)
ITBL	Infección tuberculosa latente
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PPD	Derivado Proteico Purificado
TB	Tuberculosis
TB-MDR	Tuberculosis multirresistente
TB-XDR	Tuberculosis extremadamente resistente
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	-1-
1. Historia de la tuberculosis	-3-
2. Situación actual de la tuberculosis	-9-
3. Historia y situación actual de la vacuna BCG	-15-
4. Adopción internacional en España.	
Consulta inicial. Patología importada	-23-
5. La prueba de la tuberculina y su relación histórica con la vacuna BCG	-27-
6. Comentario final de la introducción.	
Justificación del estudio.	-41-
 II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 -43-
1. Hipótesis	-45-
2. Objetivo principal	-47-
3. Objetivos secundarios	-49-

III. PACIENTES Y MÉTODO	-51-
1. Diseño del estudio	-53-
2. Sujetos de estudio	-55-
3. Criterios de inclusión	-57-
4. Criterios de exclusión	-59-
5. Recogida de datos y determinaciones	-61-
5.1. Identificación del paciente	-61-
5.2. Datos demográficos	-61-
5.3. Anamnesis y exploración física	-62-
5.4. Determinaciones analíticas	-62-
6. Definición de las variables	-65-
6.1. Variable dependiente	-65-
6.2. Variables independientes	-65-
6.2.1. Lugar de procedencia	-65-
6.2.2. Edad en el momento de realizar el estudio	-65-
6.2.3. Tiempo de permanencia en el país de origen	-66-
6.2.4. Forma de llegada a nuestro país	-66-
6.2.5. Documentación vacunal aportada	-66-
6.2.6. Estado nutricional	-67-
6.2.7. Estado inmunológico celular	-67-
6.2.8. Parasitación intestinal	-67-
7. Análisis estadístico	-69-
8. Limitaciones del estudio	-71-

IV. RESULTADOS **-73-**

1. Pacientes	-75-
2. Descripción general de la serie	-77-
2.1. Procedencia de los niños	-77-
2.2. Distribución por edad y género	-79-
2.3. Tiempo de permanencia en el país de origen y forma de llegada a nuestro país	-82-
2.4. Certificación vacunal aportada	-85-
2.5. Estado nutricional	-86-
2.6. Estado inmunológico celular	-88-
2.7. Vacunación con BCG	-89-
2.8. Lectura de Mantoux	-92-
2.9. Parasitación intestinal	-94-
3. Relación entre la lectura de Mantoux y otras variables	-97-
3.1. Definición de las poblaciones de estudio. Análisis univariante	-97-
3.2. Relación entre distintos grupos de edad, la cicatriz de la vacuna BCG y el resultado de la lectura de Mantoux	-104-
3.3. Análisis multivariante	-112-

V. DISCUSIÓN

-119-

1. Concordancia entre los documentos de
vacunación aportados y la presencia de la
cicatriz de la vacuna BCG -123-
2. Relación entre el resultado de la lectura
de Mantoux, el país de origen y la forma
de llegada a nuestro país -127-
3. Relación entre el resultado de la lectura
de Mantoux y el estado nutricional -129-
4. Relación entre el resultado de la lectura
de Mantoux y la infestación intestinal
por parásitos -133-
5. Relación entre el resultado de la lectura
de Mantoux y el estado inmunológico
según el porcentaje de linfocitos CD4 -137-
6. Relación entre el resultado de la lectura
de Mantoux y la presencia de la cicatriz
de la BCG -139-

VI. CONCLUSIONES	-147-
Recomendación final	-150-
VII. ANEXO	-153-
VIII. BIBLIOGRAFÍA	-157-

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cruz de Lorena

Figura 2. Incidencia estimada de TB por país en 2009

Figura 3. Tasas mundiales de incidencia, mortalidad y prevalencia de TB

Figura 4. Países con el mayor número estimado de casos de TB-MDR

Figura 5. Países que han informado de al menos un caso de TB-XDR hasta finales de 2008

Figura 6. Distribución por edad agrupada en años

Figura 7. Tiempo de permanencia en país de origen

Figura 8. Correlación entre las variables tiempo de estancia en país de origen y edad en el momento de realizar el estudio

Figura 9. Estudio multivariante. Efecto de la edad sobre PPD10. Resultados estratificados según edad

Figura 10. Estudio multivariante. Efecto de la BCG sobre PPD10. Resultados estratificados según edad

Figura 11. Superposición de las Figuras 9 y 10.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Principales conclusiones de los estudios que relacionan el posible efecto de la vacuna BCG sobre la PT
- Tabla 2. Distribución por áreas geográficas
- Tabla 3. Distribución por países
- Tabla 4. Distribución por género y área geográfica de procedencia
- Tabla 5. Distribución por edad
- Tabla 6. Distribución por edad y área geográfica de procedencia con porcentajes acumulados
- Tabla 7. Distribución por forma de llegada a nuestro país y área geográfica de procedencia
- Tabla 8. Validez de los certificados vacunales según área geográfica de procedencia
- Tabla 9. Estado nutricional según área geográfica de procedencia y porcentajes acumulados
- Tabla 10. Estado nutricional según forma de llegada a nuestro país y porcentajes acumulados
- Tabla 11. Poblaciones de linfocitos CD4 según área geográfica de procedencia
- Tabla 12. Certificado de vacunación con BCG según área geográfica de procedencia
- Tabla 13. Cicatriz de la BCG según área geográfica de procedencia
- Tabla 14. Relación entre certificado de la BCG y cicatriz de la BCG
- Tabla 15. Relación entre certificado de la BCG y cicatriz de la BCG según área geográfica y porcentajes
- Tabla 16. Resultados de la lectura de Mantoux y porcentajes según área geográfica
- Tabla 17. Parasitación intestinal según área geográfica de procedencia
- Tabla 18. Características de los grupos Mantoux = 0 mm vs Mantoux \geq 1 mm
- Tabla 19. Edad en los grupos Mantoux = 0 mm vs Mantoux \geq 1 mm
- Tabla 20. Características de los grupos Mantoux < 10 mm vs Mantoux \geq 10 mm
- Tabla 21. Edad en los grupos Mantoux < 10 mm vs Mantoux \geq 10 mm
- Tabla 22. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 2 años
- Tabla 23. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 2 años
- Tabla 24. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 3 años

Tabla 25. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 3 años

Tabla 26. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 4 años

Tabla 27. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 4 años

Tabla 28. Estudio multivariante entre cicatriz de la BCG y PPD10. Resultados totales
y estratificados según edad

Tabla 29. Recomendaciones finales para la interpretación del Mantoux en niños
vacunados con BCG. Actitud a seguir tras una induración mayor o igual a
10 mm.

I. INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS

Es imposible conocer la incidencia y la prevalencia de la tuberculosis (TB) antes del siglo XIX, aunque se estima que se trata de una de las primeras enfermedades descritas en humanos, con una antigüedad cercana a los 20.000 años. Se han detectado indicios de su presencia en huesos humanos datados en el Neolítico, en relación con la domesticación de ganado bovino salvaje en África, momento en el que, según una de las hipótesis más extendidas, *Mycobacterium bovis* habría mutado a *Mycobacterium tuberculosis*, adquiriendo mayor capacidad para infectar al ser humano. Las primeras referencias escritas de la enfermedad, como la descripción de la escrófula o el tratamiento recomendado para la “fiebre lenta consumidora”, aparecen en civilizaciones asiáticas entre los años 3000 y 1500 a. C. El primer autor clásico en mencionar la TB fue un historiador y geógrafo griego llamado Herodoto de Halicarnaso alrededor del año 440 a. C.; en su obra más famosa, “*Historiae*”, relata como uno de los generales de Jerjes abandonó la campaña contra Grecia debido a un agravamiento de su tisis. Pocos años después, Hipócrates de Cos describe, en el libro I de su “*Tratado sobre las enfermedades*”, un cuadro clínico llamado tisis, caracterizado por la supuración pulmonar y su posterior ulceración. Comprueba que la enfermedad es más frecuente en hijos de padres afectados, por lo que le atribuye un patrón hereditario. Considerado por muchos “el padre de la Medicina”, Hipócrates no acertó en su hipótesis etiológica, y fue Aristóteles quién propuso

posteriormente, y por primera vez, la posibilidad de contagio entre humanos a través de la respiración.

Alrededor de los años 60-70 a. C., Tito Lucrecio Caro, filósofo romano, publicó un poema llamado “Sobre la Naturaleza de las cosas”. Fue el primer autor en proponer un axioma que, con el paso del tiempo, terminaría convirtiéndose en una gran verdad: “la tisis es difícil de diagnosticar y fácil de tratar en sus primeras fases, mientras que resulta fácil de diagnosticar y difícil de tratar en su etapa final”. En el siglo II, Galeno de Pérgamo clasificó la TB dentro de las enfermedades transmisibles, y propuso medidas terapéuticas que se mantendrían durante muchos siglos, como por ejemplo las gárgaras con ácido tánico mezclado con miel para evitar la hemoptisis, el uso de opio como antitusígeno, la dieta y el reposo. En el mismo siglo, un médico romano llamado Areteo de Capadocia fue el primero en describir de forma rigurosa los principales síntomas de la enfermedad: febrícula vespertina, diaforesis, síndrome constitucional y expectoración hemoptoica.

Transcurren catorce siglos sin que se produzca ningún avance relevante en el conocimiento y tratamiento de la TB. En el siglo XVI, Paracelso propone una actitud indiferente hacia la tisis al tratarse de una enfermedad incurable. Sin embargo, sólo un siglo después se produce un enorme avance gracias a los estudios de varios anatomopatólogos, también europeos. En 1719, un médico británico llamado Benjamin Marten propone una novedosa teoría, estableciendo como posible origen de la TB a unos seres vivos minúsculos capaces de sobrevivir en el cuerpo humano; sus ideas sobre la existencia de

microorganismos fueron rechazadas. El también británico John Fothergill describió la meningitis tuberculosa y Sir Percivall Pott la lesión vertebral que lleva su nombre. En 1839, Joham Lukas Schönlein, profesor de Medicina alemán que describió la púrpura anafilactoide, propuso por primera vez el vocablo “tuberculosis” para designar los tubérculos pulmonares asociados a la enfermedad conocida hasta entonces como tisis.

La TB alcanza su máxima extensión desde mediados del siglo XVIII hasta finales del siglo XIX, en el contexto de los desplazamientos masivos de campesinos hacia las ciudades y el desarrollo de la Revolución Industrial, con largas jornadas de trabajo, hacinamiento, viviendas con alta humedad y ventilación deficiente. Durante el Romanticismo el ideal de belleza se relaciona con la palidez cutánea, por lo que se mitifica la enfermedad y se bautiza como “la plaga blanca”.

Coincidiendo con la extensión de la TB, se inicia el desarrollo de la medicina científica. En 1869, un médico francés llamado Jean-Antoine Villemin, inocular material purulento de humanos infectados a conejos, y demuestra, en su tratado *Études sur la Tuberculosis*, que la enfermedad es contagiosa. Prueba por primera vez que existe un vehículo de transmisión y deja el camino abierto a un médico prusiano llamado Robert Koch, quien idea un novedoso método de tinción mezclando fucsina y anilina, lo emplea sobre muestras de esputo de enfermos tuberculosos, y descubre por primera vez el agente causal: *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, en su honor. Difunde su hallazgo el 24 de marzo de 1882 en la Sociedad Fisiológica de Berlín,

en una ponencia que titula *Über Tuberculose*. Desde entonces, en esa fecha se celebra cada año el Día Mundial de la Tuberculosis. Fueron necesarios ciento setenta y dos años para convertir la fabulosa intuición de Benjamin Marten en una certeza científica, pero a partir de este momento el conocimiento de la enfermedad avanzó de forma vertiginosa. Unos años después, Franz Ziehl y Friedrich Neelsen, otros dos científicos alemanes, mejoran el método de tinción de Koch y desde entonces será conocida como tinción de Ziehl-Neelsen. En 1908, el mismo Koch desarrolla la tuberculina en colaboración con el veterinario francés Camille Guérin. Fue el primer intento de lograr una vacuna frente a la TB, sin embargo Charles Mantoux y Clemens von Pirquet depurarían posteriormente la técnica como método diagnóstico.

Los avances microbiológicos no se ven acompañados de cambios trascendentes en el tratamiento. Las casas de curación proliferan en Estados Unidos, Francia, Alemania y Reino Unido, aislando a los enfermos con el objetivo de romper la cadena de transmisión. En 1902, se constituye en Berlín la Conferencia Internacional de Tuberculosis y se propone la Cruz de Lorena (Figura 1) como símbolo internacional de la lucha contra la tuberculosis.

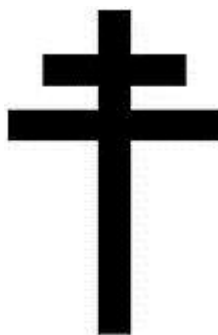


Figura 1. Cruz de Lorena

En 1944, Albert Schatz y Selman Warksman descubren un pequeño hongo, *Streptomyces griseus*, capaz de inhibir el crecimiento de *MTB*. A partir de dicho hongo, consiguen aislar un principio activo con una eficacia limitada, pero superior a los tratamientos dietéticos y balneoterápicos de las casas de curación. Lo denominaron estreptomycin, y fue el primer fármaco que demostró cierta utilidad para tratar la enfermedad. Aunque se considera que este hallazgo marca la era moderna de la TB, la verdadera revolución aparece de forma casi accidental en 1952 con el desarrollo de la hidracida del ácido isonicotínico, un intermediario que apareció de forma incidental durante la síntesis de nuevos fármacos. El principio activo fue bautizado con el nombre de isoniácida y fue el primer medicamento que consiguió convertir la llamada “plaga blanca”, tisis, consunción o mal de Pott, en una enfermedad curable. En la década de los sesenta se comprobó la eficacia de un nuevo antibiótico frente a *Mycobacterium*: la rifampicina acortó los tiempos de curación y consiguió disminuir la incidencia de la enfermedad hasta la década de los ochenta. El desarrollo de nuevos fármacos y las tasas de curación hicieron pensar en una posible erradicación de la enfermedad.

La vida, aunque sea bacteriana, siempre busca nuevos caminos para resistir. *Mycobacterium tuberculosis* recibió un serio correctivo, pero en ningún caso había sido derrotado. En 1981, como ocurriría con otras enfermedades infecciosas cuya prevalencia iba en descenso, la coinfección con el VIH vuelve a aumentar las tasas de TB. Además, motivos culturales, económicos y sociales conducen a tratamientos incompletos con mala adherencia, lo que provoca la aparición de cepas

resistentes, multirresistentes e incluso extremadamente resistentes, detectadas desde 2006.

El objetivo de la OMS para el siglo XXI, en relación con la TB, es su erradicación. La lucha contra la enfermedad cuenta con las características necesarias para ello: existe un tratamiento de razonable eficacia y medios suficientes para cortar la cadena de transmisión. Sin embargo, las nuevas cepas extremadamente resistentes se expanden rápidamente en la actualidad en los países en desarrollo. En algunos casos, las resistencias secundarias provocan que el arsenal terapéutico para combatir la enfermedad se agote, y no queda otro remedio que volver a las casas de curación, al aislamiento de los enfermos y al siglo XVI. Hoy Paracelso sigue teniendo razón, hay casos incurables.

El futuro es incierto; llevar a cabo el objetivo de la OMS requiere una clasificación correcta de la enfermedad, un tratamiento idóneo en cada caso y el uso de todos los medios disponibles para asegurar la adherencia al mismo.

2. SITUACIÓN ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS

En el siglo XXI, la TB continúa siendo un problema de magnitud mundial.

Un tercio de la población está infectada por *MTB*. Se calcula una prevalencia estimada de 14 millones de casos de enfermedad TB, equivalente a 200 enfermos por cada 100.000 habitantes. El mayor número de casos estimados en 2009 se registró en Sudeste de Asia (35%) y África (30%) y los países con mayor incidencia son India, China, Indonesia, Nigeria y Sudáfrica¹.

Aunque el número total de casos sigue creciendo, como resultado del aumento del número de habitantes a nivel mundial, la incidencia por 100.000 habitantes ha presentado un discreto descenso durante los últimos años. La única región en la que no se ha registrado dicho descenso es el Sudeste de Asia; en la Figura 2 se muestra la incidencia estimada de TB por países en el año 2009. También se ha registrado una disminución en la mortalidad debida a TB, de 2 millones de personas al año durante los primeros años del siglo XXI a 1.7 millones¹ (Figura 3). En cuanto a la TB-MDR, resistencia documentada al menos a isoniacida y rifampicina¹⁻³, se estimaron 440.000 casos en 2009. Los países con un mayor número de casos estimados con TB-MDR en 2008 fueron India, China, Rusia y Sudáfrica⁴ (Figura 4). Hasta julio de 2010, cincuenta y ocho países han declarado al menos un caso de TB-XDR¹, es decir cepas de TB-MDR

que además presentan resistencia a todos los tipos de fluoroquinolonas y, por lo menos, a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea¹⁻³. El país con más casos declarados es Sudáfrica⁴ (Figura 5).

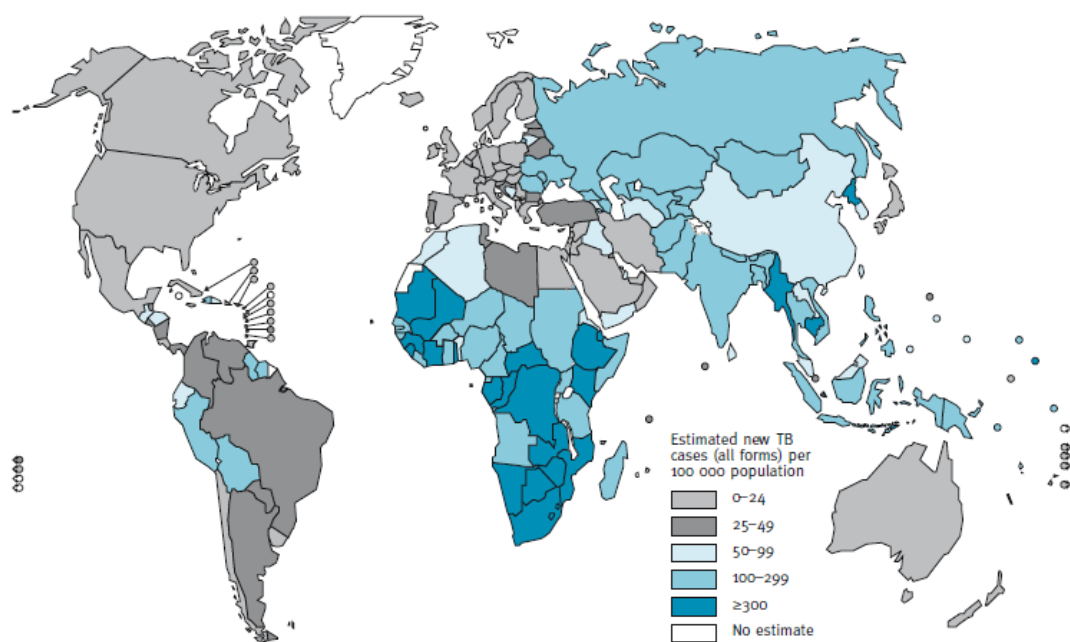


Figura 2. Incidencia estimada de TB por país en 2009 (WHO 2010)¹

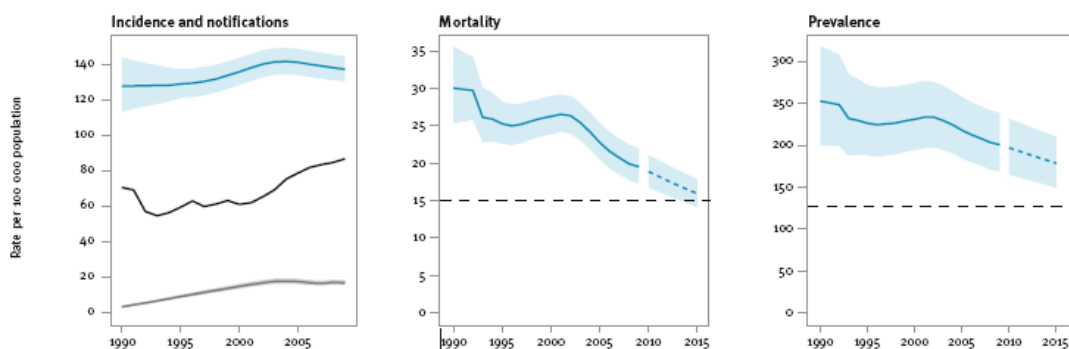


Figura 3. Tasas mundiales de incidencia, mortalidad y prevalencia de TB (WHO 2010)¹

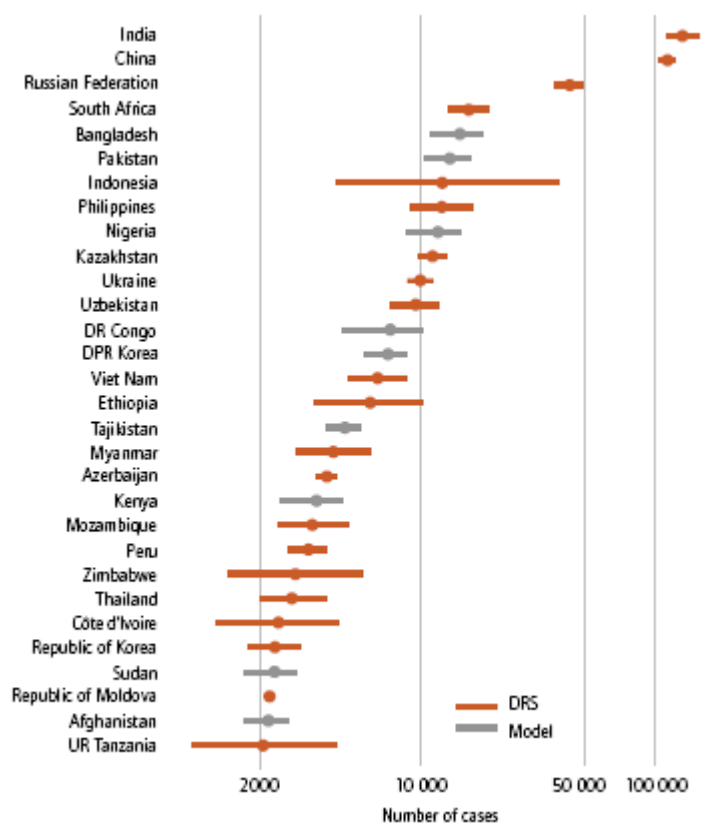


Figura 4. Países con el mayor número estimado de casos de TB-MDR (WHO 2009)⁴

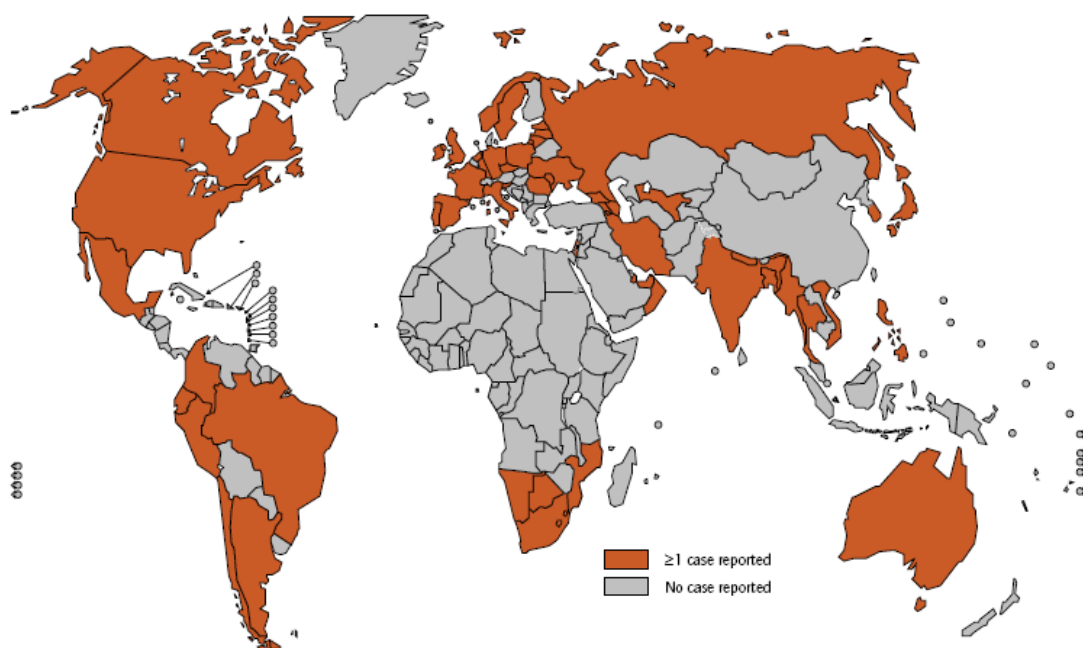


Figura 5. Países que han informado de al menos un caso de TB-XDR hasta finales de 2008 (WHO 2009)⁴

Las tasas de curación completa alcanzaron de forma global el 86% en 2008. Por regiones, Europa Occidental, Estados Unidos y el Sudeste de Asia alcanzaron porcentajes superiores al 85% mientras que África, Sudamérica y Europa del Este tuvieron tasas de curación menores (80%, 70% y 66% respectivamente)¹.

La incidencia de la TB en España sigue siendo elevada, con una tasa estimada de 30 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año^{4,5}. Desde 1990 a 2000, se produjo un importante descenso de 56 a 35 casos por 100.000 habitantes/año, pero la reducción ha sido más lenta a partir de ese año. La mortalidad estimada por TB es inferior a 1:100.000 habitantes. La incidencia de TB-MDR en 2007 fue de 0,1:100.000 en casos nuevos y de 4,3:100.000 en casos tratados^{4,5}. Durante los últimos 30 años se ha documentado en España un descenso

significativo de los casos de TB meníngea⁵. Se ha demostrado también un incremento de los casos diagnosticados en niños inmigrantes: en el periodo 1978-1987 suponían un 2% de todos los casos, mientras que durante el periodo 1998-2007, un 46% de los casos afectaron a niños inmigrantes o españoles hijos de inmigrantes⁵.

En la infancia se añaden dificultades como el mayor riesgo de progresión desde infección tuberculosa latente (ITBL) a enfermedad TB, el desarrollo de formas más graves y extrapulmonares de TB, los problemas diagnósticos derivados de un aislamiento microbiológico complicado y los escasos estudios existentes en cuanto al tratamiento, que se traducen en la ausencia de formulaciones pediátricas adecuadas que impiden una buena adherencia a la terapia antituberculosa^{6,7}.

3. HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNA BCG

En 1908, Robert Koch y Camille Guérin desarrollaron la tuberculina, un derivado proteico purificado estándar de *MTB*. Aunque ha terminado por convertirse en una prueba diagnóstica fundamental para la clasificación de los diferentes estadios de la TB, la intención inicial de ambos científicos fue la de sintetizar la primera vacuna eficaz contra la enfermedad. Koch murió dos años después, pero Camille Guérin siguió trabajando en la misma línea y, en 1921, desarrolló, junto al también francés Albert Calmette, la primera y única vacuna existente por el momento contra la TB. Cultivaron cepas de *Mycobacterium bovis* durante años, debilitando la virulencia de la bacteria e intentando que no perdiera su inmunogenicidad. Tras 230 resiembras consecutivas y 13 años de investigación finalmente lograron una cepa atenuada con capacidad de activar la respuesta inmunológica del huésped sin producir la enfermedad: el bacilo de Calmette-Guérin^{8,9}.

La inmunización tras la administración de la BCG se produce como resultado de una infección provocada por un bacilo tuberculoso atenuado y no virulento. La inyección produce una infección local que puede ir asociada o no a linfadenopatías regionales, y en el 99% de los casos queda una cicatriz en la zona de inoculación¹⁰⁻¹³. Diversas teorías sugieren que la vacunación no impide la infección por *MTB*, pero limita y retrasa la multiplicación de los bacilos en el foco de infección primario y, con ello, la diseminación hematógena. De esta manera evitaría las formas graves de TB (miliar y meningitis)^{8,9}. La vacunación

con BCG induce la producción de linfocitos T CD4 con perfil de citocinas Th1.

La vacuna BCG se administró por primera vez al ser humano en el año 1921. La controversia comenzó pronto, cuando algunos microbiólogos como Petroff, Breanch y Steenken, plantearon la posibilidad de que las cepas de BCG podían recuperar su virulencia. En 1928, se convocó una reunión internacional de expertos que evaluó satisfactoriamente la inocuidad y los resultados de la vacuna. Sólo dos años después, en un pueblo del Norte de Alemania llamado Lübeck, 103 neonatos desarrollaron formas graves de TB tras la administración de la vacuna BCG, falleciendo 71 de ellos. Se descubrió que las vacunas administradas habían sido contaminadas de forma accidental con una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis*⁸. Posteriormente el uso de la BCG comenzó a generalizarse no sólo con la intención de prevenir la infección por *MTB*, sino también por *Mycobacterium leprae*¹¹. Fue ampliamente utilizada tras la II Guerra Mundial, y logró disminuir el previsto incremento de casos de TB tras la guerra.

Sin embargo, la eficacia de la vacuna fue analizada con posterioridad en varios estudios clínicos y los resultados fueron peores de lo esperado. Consiguió reducir el número de casos de TB meníngea y miliar en la edad pediátrica, pero la protección frente a otras formas de TB, sobre todo pulmonar, se mostró muy variable^{8,14-16}. El primer estudio concluyente se realizó entre los años 1956 y 1963, sobre 60.000 niños que habían recibido la vacuna a los 14 ó 15 años en el Reino Unido. Se demostró una eficacia del 84% durante los primeros 6 años tras la inmunización¹⁷. Sin embargo, 3 años después los estudios de los

Servicios Públicos de Salud de Alabama y Georgia (EEUU)¹⁸ revelaron una eficacia de sólo el 14%. Estudios en países de alta endemia de la enfermedad, como India, tampoco han conseguido demostrar el efecto protector de la BCG¹⁹. Otros autores son aún más contundentes y opinan que los resultados obtenidos por la vacunación con BCG son imprevisibles, pasajeros e inconstantes. La probable protección inducida necesita de 2 a 3 meses para que sea eficaz y persiste como máximo durante 10-15 años. Ni la presencia de cicatriz vacunal ni la conversión de la PT en las primeras semanas son marcadores objetivos de que la vacunación sea efectiva^{9,20-21}.

Dada la eficacia de la BCG para prevenir meningitis TB y TB miliar, la OMS continúa recomendando la vacunación lo antes posible tras el nacimiento en países con una elevada endemia tuberculosa, considerando como tales los que no cumplen las siguientes características: menos de 5 casos anuales de baciloscopia positiva por cada 100.000 habitantes durante los últimos 3 años, menos de 1 caso por 1.000.000 de habitantes de meningitis TB en menores de 5 años durante los últimos 7 años y riesgo anual de infección por *MTB* del 0,1% o menor. Se consideran también países con alta endemia aquellos cuyas tasas de prevalencia de TB son mayores o iguales a 100 casos por 100.000 habitantes⁶. La OMS solo contraindica el uso de la BCG en niños infectados por el VIH y en embarazadas, aunque exista alto riesgo de exposición a TB²².

Las diferencias descritas en la eficacia de la vacuna pueden ser debidas a múltiples razones^{6,8,9,18,23-26}:

- Las distintas cepas utilizadas de BCG en el mundo y los medios de conservación de la vacuna. El bacilo, como todo el género *Mycobacterium spp*, es muy termosensible.
- Las variaciones respecto a los programas de vacunación y su cumplimiento.
- Los diferentes niveles de exposición e inmunidad ante el bacilo. La inmunidad natural, derivada de la exposición al bacilo antes de la vacunación con BCG en países de alta endemia, parece aumentar la eficacia posterior de la vacuna. De igual forma, el contacto con otras formas del complejo *MAC* permite el desarrollo de una respuesta inmunológica no específica que puede sobreestimar la eficacia posterior de la BCG.
- La posible interferencia de las parasitosis intestinales y el desarrollo de la respuesta inmunológica. Algunos estudios han demostrado que el incremento de la respuesta de los linfocitos Th2 tras una infestación intestinal puede atenuar la acción de los linfocitos Th1, provocando que el efecto protector de la BCG sea menor.

A pesar de las recomendaciones de la OMS, cada país sigue una política sanitaria diferente con respecto a la vacuna, debido a su dudosa eficacia y a la persistencia de pequeños brotes de enfermedad producidas por la BCG, como el ocurrido en Finlandia²⁷ entre los años 2000 y 2006, o en Canadá²⁸ entre 1993 y 2002.

En Estados Unidos nunca se ha administrado de forma universal. En el Reino Unido, se mantuvo la inmunización universal desde 1953 hasta 2005, y en la actualidad sólo se utiliza en poblaciones de alto riesgo o tras algunos contactos confirmados con TB. Esta es la situación en la mayoría de los países de Europa Occidental, salvo en Irlanda, Portugal y Malta, donde se sigue recomendando la administración de la vacuna. En los países de Europa del Este se mantiene la inmunización universal al nacimiento; incluso en países como Armenia, Ucrania o Macedonia se recomienda una segunda dosis a los 7 años si no se forma una cicatriz tras la primera administración y en Bielorrusia se administra una dosis al nacimiento y otras dos de refuerzo a los 7 y a los 14 años²⁹⁻³⁰.

India fue el primer país no europeo en introducir la vacunación masiva y la continúa administrando desde 1948 hasta la actualidad. En China, Nepal y la mayoría de los países asiáticos, salvo Israel y Líbano, la administración de la BCG también es universal y al nacimiento, o antes del primer año de vida³⁰. En Sudamérica y América Central se administra de forma universal al nacimiento en todos los países, excepto Ecuador. En Brasil, se utiliza desde 1967 e incluso se recomienda una segunda dosis para el personal sanitario y en personas convivientes con enfermos de TB o lepra^{29,30}. En África la vacuna

también se administra de forma sistemática al nacimiento en todos los países sin excepción³⁰, con tasas de cobertura vacunal variables que oscilan entre el 60 y el 100%.

La vacuna BCG se introdujo en España en 1924 pero no se recomendó su uso de forma sistemática hasta noviembre de 1965, cuando se ejecutó el Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis en recién nacidos y en niños escolarizados entre los 6 y los 14 años, a pesar de que diferentes estudios, nacionales e internacionales^{14,31,32}, siguieron mostrando una eficacia global estimada del 50%, con valores dispares que oscilaban entre el 0% y el 83%. El plan se mantuvo hasta noviembre de 1973. En marzo de 1974, se ordenó el cese de la inmunización en Barcelona. Finalmente, en 1992, se abandonó el uso de la vacuna en recién nacidos, tras la Conferencia de Consenso para el Control de la TB en España, debido a su incierta eficacia, la baja prevalencia de meningitis TB y a la posible interferencia de la BCG en la lectura de Mantoux. En la actualidad, sólo se mantiene en los recién nacidos en País Vasco, debido a la política sanitaria del Gobierno de dicha Comunidad, aunque algunos pediatras asturianos también la han prescrito de manera generalizada pese a la presión en contra de gran parte de las autoridades sanitarias del Principado^{8,21,29}.

La vacuna continúa siendo un tema polémico y existen en España defensores y detractores de la misma²⁹. Indicaciones no claras de la vacunación con BCG a nivel nacional son: hijos de madre con enfermedad TB-MDR e inmigrantes menores de 1-2 años procedentes de áreas de alta endemia TB, que vuelven a su país de origen para una estancia mayor de 6 meses^{2,7}. Aunque la incidencia de reacciones

adversas a la BCG es baja, en España también se han documentado complicaciones tras la vacunación³³. La mayoría de ellas son leves, siendo la más frecuente una linfadenitis supurada conocida como “becegeitis”³⁴. Se han descrito también complicaciones graves relacionadas con la BCG, como por ejemplo el desarrollo de una TB miliar tras la instilación intravesical del bacilo³⁵.

4. ADOPCIÓN INTERNACIONAL EN ESPAÑA. CONSULTA INICIAL. PATOLOGÍA IMPORTADA

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en el número de adopciones internacionales en nuestro país, siguiendo la tendencia de lo que ya ocurría en otros países europeos y en Estados Unidos³⁶. Desde que España ratificó en 1995 el Convenio de La Haya en materia de adopción internacional, se ha producido un incremento exponencial de este fenómeno. En la actualidad somos el segundo país del mundo en número de niños adoptados, sólo superados por Estados Unidos^{37,38}. La caída del comunismo en Europa del Este, la disolución de la Unión Soviética y la liberalización de la política de adopción en China han tenido enorme influencia en la elección de los países de procedencia de los niños³⁹.

El aumento en el número de adopciones internacionales y el amplio espectro de problemas médicos encontrados en estos niños han propiciado el desarrollo de una nueva especialidad médica dedicada a la adopción^{38,40,41}. Estos niños proceden en su mayoría de países con sistemas sanitarios deficitarios y con alta endemia de enfermedades como hepatitis B, TB, parasitaciones intestinales, enfermedad de Chagas o malaria^{38,39}. En su gran mayoría han permanecido en instituciones de acogida con condiciones higiénicas y nutricionales inadecuadas. Todo ello ocasiona que a menudo estén malnutridos y sean especialmente vulnerables a enfermedades infecciosas^{42,43}, lo que supone un reto para los pediatras que deben encargarse de su salud en

los países de acogida. Según las diferentes series publicadas, alrededor de un 10-15% de los niños procedentes de adopciones internacionales muestran a su llegada problemas de salud no diagnosticados antes de su adopción⁴⁴ y aproximadamente un 35% presentan enfermedades infecciosas que es necesario reconocer y tratar adecuadamente⁴⁵.

Todas las publicaciones científicas sobre atención al niño procedente de adopción internacional recomiendan que la evaluación inicial se efectúe en las dos primeras semanas tras la llegada, y que se lleve a cabo un protocolo de actuación similar en todos los centros. Aunque algunas de las pruebas complementarias ya se hayan realizado en el país de origen, todos los expertos recomiendan repetirlas en la primera consulta tras la llegada^{38,40-45}.

Protocolo inicial de valoración

- Exploración física completa
- Percentiles de peso, talla y perímetro cefálico. Índice nutricional
- Evaluación del desarrollo psicomotor
- Valoración de la situación vacunal
- Exámenes complementarios:
 - Hemograma completo
 - Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, proteínas totales, albúmina, hierro, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, colesterol
 - Sedimento de orina
 - Serología frente a VIH, VHB, VHC, Sífilis
 - Parásitos y huevos en heces (3 muestras)
 - Mantoux (2 UT de PPD RT 23)

Es importante, además, relacionar los resultados obtenidos en el estudio con los aportados en la documentación entregada a los padres. La mayor parte de los estudios publicados indican que los informes médicos que acompañan a los niños suelen ofrecer una información deficiente, escasa e incompleta y, en muchas ocasiones, errónea e incluso adulterada^{38,46-48}.

La TB es una enfermedad prevalente en muchos de los países de origen de estos niños. El porcentaje de adoptados con PT positiva varía entre un 3-19% según las series^{39,44,49-50}. La mayoría de ellos están asintomáticos y con radiografía de tórax normal; es decir, pueden ser clasificados como ITBL, aunque también se han descrito casos de

enfermedad activa⁵¹. A todos los niños se les debe realizar, por tanto, una PT en el estudio inicial^{52,53}.

En los casos con PT positiva, se efectuará una radiografía de tórax y, si la clínica lo sugiere, un estudio de posible tuberculosis extrapulmonar. Si se descarta enfermedad tuberculosa, se establecerá profilaxis con isoniacida durante 9 meses^{52,53}. No está indicada la práctica sistemática de radiografía de tórax en niños asintomáticos con PT negativa^{38,44,54}.

La mayor parte de los expertos recomiendan repetir la PT seis meses después de la llegada, al considerar que pueden existir falsos negativos en niños que hayan sido inmunizados recientemente con la vacuna triple vírica, en niños malnutridos o en niños con una infección viral, bacteriana o parasitaria concomitante^{50,55}.

Una cuestión que hay que plantearse es la validez de la documentación aportada sobre las vacunas recibidas. Un estudio publicado en 2001 sobre 404 niños adoptados mostró que el 54% tenían cicatriz de la BCG pero sólo en el 21% de los certificados constaba esta vacuna como administrada⁴⁵. Esto indica que algunos niños reciben vacunas que, por diversos motivos, no quedan registradas.

5. LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA Y SU RELACIÓN HISTÓRICA CON LA VACUNA BCG

La PT continúa siendo el método más útil para la clasificación de TB en sus diferentes estadios, tanto en niños como adolescentes. Se basa en que la infección por *MTB* produce una hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del bacilo. La técnica debe ser realizada por personal entrenado para conseguir resultados óptimos^{52,53}. El último documento de consenso español sobre diagnóstico de TB en la edad pediátrica concluye que debe considerarse como positiva cualquier induración mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux, independientemente de los antecedentes de vacunación con BCG, y los resultados mayores o iguales a 5 mm en cualquier caso en el que se sospeche la enfermedad, contacto íntimo con caso confirmado o sospechoso, niños con inmunodepresión o infección por VIH y en conversiones de la prueba con resultados previamente negativos^{7,52,53}.

Con respecto a la fiabilidad de la PT ^{52,53}:

1. Pueden producir falsos negativos:
 - a. Período ventana. Se conoce como tal al tiempo transcurrido entre la exposición al bacilo tuberculoso y la activación del sistema inmunológico para poder desencadenar la reacción de hipersensibilidad retardada. Este período es de 4-12 semanas.
 - b. TB miliar o con afectación de las serosas.
 - c. Inmunodepresión, independientemente del motivo:
 - i. Coinfección por VIH.
 - ii. Malnutrición.
 - iii. Neoplasia de órganos linfoides.
 - iv. Enfermedades crónicas.
 - v. Edades extremas de la vida (neonatos, ancianos).
 - vi. Terapia inmunosupresora (discutible con corticoides).
 - d. Infecciones asociadas:
 - i. Virales: gripe, varicela, parotiditis y sarampión.
 - ii. Bacterianas: tos ferina, fiebre tifoidea, brucelosis y lepra.
 - iii. Parásitos: cualquier infestación durante los 2 meses previos.

- e. Vacunas con gérmenes vivos atenuados durante los 2 meses previos:
 - i. Sarampión, rubéola y parotiditis.
 - ii. Varicela.
 - iii. Polio oral.
 - iv. Fiebre amarilla.
 - v. Vacuna tifoidea oral.
 - f. Factores relacionados con la técnica:
 - i. Inyección demasiado profunda.
 - ii. Almacenamiento y conservación inadecuados.
 - iii. Antígeno caducado o contaminación.
 - iv. Diluciones incorrectas.
 - v. Lectura errónea.
 - vi. Permanencia del PPD más de 30 minutos en jeringa.
2. Pueden producir falsos positivos:
- a. Infección por micobacterias no tuberculosas⁵⁶: en estos casos es excepcional una induración mayor de 10 mm.
 - b. Error en la lectura.
 - c. Vacunación previa con BCG.

Los puntos de corte para considerar positiva la PT varían según los diferentes países y las tasas de incidencia de enfermedad TB. El debate sobre cómo valorar la lectura de Mantoux en niños previamente vacunados con BCG es una cuestión polémica y de difícil resolución. De hecho, en el documento de consenso sobre la interpretación de la PT de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica del año 2003 se plantea la necesidad de individualizar cada caso⁵² cuando la medida de la induración se encuentre entre los 11 y los 14 mm, mientras que en el último documento de consenso de la misma Sociedad sobre el diagnóstico de la TB en la edad pediátrica, se recomienda considerar como positiva cualquier PT mayor de 10 mm, con independencia del antecedente de vacunación con BCG⁷.

La interferencia de la vacuna BCG con la lectura de Mantoux se ha dado por cierta prácticamente desde su primera administración. Los autores más refractarios al uso de la BCG defienden que *Mycobacterium bovis* presenta numerosos antígenos comunes con todas las especies de micobacterias, por lo que induce siempre una hipersensibilidad tuberculínica que dificulta la diferenciación entre la infección TB natural y el efecto postvacunal. De este modo, la vacuna disminuye el valor predictivo positivo de la PT, interfiere en la implantación de estrategias de prevención y control de la TB, dificulta el diagnóstico de las formas no bacilíferas e impide el cálculo de los indicadores epidemiológicos de infección⁸. Otros autores, sin embargo, afirman que los niños pequeños procedentes de países con alta endemia de TB tienen más posibilidad de presentar una PT positiva secundaria a una primoinfección tuberculosa que como resultado de un efecto postvacunal. Consideran también que en adolescentes una PT positiva

siempre debe ser interpretada como una infección por el bacilo tuberculoso⁵⁷. Existen numerosos estudios que han analizado cómo debe interpretarse la PT en niños vacunados con BCG. Siguiendo un orden cronológico, los estudios más relevantes han sido los siguientes:

En 1992, Menzies et al⁵⁸ estudiaron a 1511 niños canadienses. Concluyeron que la variable que con mayor intensidad alteraba el resultado de la PT era la edad en la que se recibió la primera dosis de la BCG. El porcentaje de falsos positivos fue mayor en aquellos pacientes que recibieron la vacuna durante la adolescencia. Por el contrario, los niños que recibieron la primera dosis durante la infancia presentaron lecturas de Mantoux similares a los no vacunados.

En 1997, los CDC publicaron uno de los primeros artículos que puso en duda el efecto postvacunal de la BCG sobre la PT en países con alta endemia de TB⁵⁹. Realizaron un estudio en 783 niños vacunados en Botswana. La mayoría de los resultados con una lectura de Mantoux mayor de 10 mm se relacionó con infección TB, y no con un efecto postvacunal. Los autores concluyen que en regiones con alta incidencia de TB, como Botswana, la PT permanece como una prueba fiable para la clasificación en estadios de la TB.

En 1999, un estudio realizado en 6991 niños procedentes de varias zonas rurales de África demostró que, con independencia de la edad, los niños vacunados presentaban induraciones medias superiores a los no vacunados, aunque las diferencias entre los dos grupos fueron menores a partir de los 10 años posteriores a la administración de la vacuna⁶⁰. Los hallazgos se repitieron con diferentes niveles de corte

para considerar positiva la PT. Sin embargo, un estudio en Uganda⁶¹ realizado el mismo año señaló que la vacunación con BCG al nacimiento no supone un efecto importante al interpretar la PT. Los autores recomiendan que dicha prueba debe permanecer como una herramienta válida para el estudio de los contactos y casos sospechosos de TB.

En 2000, Menzies et al⁶² realizaron una revisión de la literatura y concluyeron que la eficacia de la vacuna en niños era excelente para la prevención de formas graves extrapulmonares de TB, pero pobre en adolescentes y adultos en cualquier forma de la enfermedad. Indican que la BCG genera de forma invariable una PT positiva en las 4-8 semanas posteriores a su administración, pero que después el efecto postvacunal desaparece, de forma más rápida en los niños que recibieron la vacuna durante el período neonatal. En 2001, un estudio analizó a 141 niños brasileños vacunados que habían sido recientemente expuestos a *MTB*⁶³. Los autores concluyen que la PT es útil para realizar el estudio de contactos en niños expuestos, con independencia del antecedente de la vacuna. Refieren que el riesgo de desarrollar una infección TB está relacionado con el tiempo de contacto, la cercanía del adulto infectado y el número de bacilos presentes en el esputo.

Un metaanálisis realizado en 2002 revisó 26 artículos relacionados con la BCG y su efecto sobre la interpretación de Mantoux⁶⁴. Los autores concluyen que la vacuna aumenta el riesgo relativo para un resultado positivo de la PT, aunque dicho efecto desaparece a los 15 años de la administración. Sugieren que la

interpretación de la PT debe individualizarse, evaluando los riesgos de infección TB en función de la endemia de la población estudiada. Consideran que las induraciones > 15 mm son sugerentes de infección TB y no deben considerarse como efecto postvacunal.

En 2005, un estudio realizado sobre 619 pacientes vacunados en Taiwan⁶⁵ concluye que siempre debe obviarse el antecedente de la vacuna una vez transcurridos 30 años desde su administración. Tres años después, otro estudio en el mismo país concluye que el efecto de la vacuna, administrada en período neonatal, sobre la PT desaparece a partir de los 7 años de vida⁶⁶. Sin embargo, Tissot et al⁶⁷ analizaron 5117 individuos nacidos en Suiza y concluyen que, en países en los que la incidencia de TB es baja, las induraciones inferiores a 18 mm deben ser interpretadas como un efecto postvacunal en los menores de 40 años que recibieron la BCG al nacimiento.

En 2006, Rowland et al⁶⁸ concluyen que el resultado de la PT se ve modificado por la edad a la que se administró la vacuna, los años transcurridos desde entonces, el número de veces que se recibió la BCG en la infancia y el número de PT realizadas previamente. Exponen que un resultado >14 mm no debe ser considerado como efecto postvacunal en ningún caso. Recomendán que, con el fin de detectar todos los casos de TB, todos los pacientes con un resultado positivo de la PT sean estudiados y tratados, independientemente de los antecedentes de vacunación con BCG. Al final del artículo los autores refieren que las nuevas técnicas diagnósticas basadas en IGRA, como el QuantiFERON®-Gold-In tube, podrían ayudar a tomar decisiones terapéuticas en algunos casos, aunque son necesarios más estudios.

Joos et al⁶⁹ coinciden en que la fiabilidad de la PT en vacunados depende la edad en la que se administró la primera dosis y añaden la importancia de la incidencia de la TB en el país de origen. De tal forma explican que, en países con baja endemia, los resultados de la PT en menores de 2 años vacunados son difíciles de interpretar, y el manejo debe individualizarse.

En el mismo año, Farhat et al⁷⁰ revisan la literatura médica publicada desde 1966, mediante un metaanálisis de 24 artículos que implican un total de 204.203 sujetos vacunados con BCG. No especifican el origen de los pacientes. Un 8,5% del total tuvieron una lectura de Mantoux > 10 mm que fue atribuible a un efecto postvacunal. Este porcentaje disminuyó al 1% cuando sólo analizaron aquellos sujetos que habían recibido la BCG hacía diez años o más (56 PT positivas sobre un total de 5639 sujetos). Concluyen que el efecto de la vacuna sobre la PT es mínimo, sobre todo si han transcurrido 10 años o más tras su administración.

También en 2006, un estudio realizado en Pontevedra⁷¹ consideró positiva la PT por encima de 5 mm en no vacunados y a partir de 15 mm en vacunados. Entre los menores de tres años, ninguno de los 4 niños vacunados presentaron un resultado positivo, frente a 2 de 1463 no vacunados (0,13%). En el rango de edad entre los 4 y los 14 años, la PT fue positiva en 2 de 44 vacunados (4,5%) y 4 de 1023 no vacunados (0,4%). Entre los mayores de 14 años, 9 de 91 vacunados fueron positivos (9,8%) y sólo 1 de 122 entre los no vacunados (0,81%). Los autores concluyen que de todos los resultados con una PT positiva, el 73% correspondieron a niños vacunados, mientras que al

valorar todas las PT negativas, esto sólo ocurría en un 4,4%. Los grupos, en cualquier caso, no parecen comparables - 139 vacunados frente a 2608 no vacunados - lo que se hace constar en las limitaciones del estudio. Los puntos de corte para la valoración de la PT tampoco coinciden con los recomendados en la actualidad.

En 2007, un estudio canadiense comparó una serie de 1086 niños entre 0 y 4 años vacunados y no vacunados con BCG al nacimiento⁷². Excluyeron del análisis aquellos con historia de contacto con TB o sintomatología compatible. El porcentaje de niños con una induración mayor de 5 mm fue siempre más elevado en niños vacunados y en cualquier edad. Con un punto de corte de 10 mm el porcentaje fue mayor en niños menores de un año vacunados, pero la diferencia significativa disminuye con la edad, hasta desaparecer a partir de los 4 años. Utilizando el corte de 15 mm, no existieron diferencias entre los dos grupos. Concluyen que, en países con baja incidencia de TB, el efecto de la BCG sobre la lectura de Mantoux depende del punto de corte utilizado y del tiempo transcurrido desde la vacunación. El mismo año, un estudio realizado en Líbano⁷³ sobre 4721 niños vacunados al nacimiento mostró que sólo 22 presentaron una induración mayor de 10 mm, por lo que concluyen que los niños vacunados pueden y deben ser testados con una PT para la clasificación en los diferentes estadios de la TB. También en 2007, Fortin et al⁷⁴ analizaron la lectura de Mantoux en una población de 670 niños adoptados e inmigrantes en Canadá. Un 12,2% tuvo un resultado mayor de 10 mm. Los factores de riesgo más importantes para obtener un resultado positivo en la PT fueron la vacunación previa con BCG y la mayor edad de los niños a su llegada a Canadá. Concluyen que la ITBL

es un problema frecuente en niños procedentes de otros países, y que el mayor porcentaje de PT positivas entre los niños inmigrantes frente a los adoptados puede estar en relación con la mayor edad de los primeros a su llegada a Canadá.

En 2008, Araujo et al⁷⁵ compararon una serie de 724 niños venezolanos vacunados al nacimiento con BCG frente a 273 no vacunados. Demostraron que transcurridos 10 años desde la administración de la vacuna no existían diferencias en la lectura del Mantoux entre ambos grupos. Sin embargo, sugieren que en edades más tempranas la interpretación de un resultado positivo en la PT debe ser clarificado en el futuro, pues se desconoce si refleja el grado de exposición a TB o si se trata de un efecto post-vacunal. También en 2008, un estudio analizó a 1991 niños, inmigrantes y autóctonos, mayores de 6 años residentes en Málaga⁷⁶. Se consideró positiva la lectura de Mantoux por encima de 5 mm en no vacunados, y por encima de 10 o 15 mm en vacunados en función de la endemia de TB en el país de procedencia. La PT fue positiva en un 1,16% de 1811 niños no vacunados, frente a un 6,66% de 180 niños vacunados. Los autores presentan conclusiones relacionadas con la ITBL pero no analizan las diferencias de los resultados en la PT entre vacunados y no vacunados.

En 2009, se analizaron 979 niños nacidos en Turquía⁷⁷, vacunados con BCG al nacimiento y con un contacto confirmado con TB. Se comparó la PT con la técnica basada en la cuantificación de la respuesta inmunitaria celular llamada ELISPOT®. Utilizando la segunda determinación como Gold Standard, los autores concluyen que la técnica de ELISPOT® presenta un menor porcentaje de falsos

positivos que la PT. Sin embargo, el aumento de la especificidad de la nueva técnica provoca una disminución de la sensibilidad, por lo que el número de falsos negativos es mayor que cuando se utiliza la PT. En una línea similar, aunque valorando niños vacunados y no vacunados, un estudio italiano⁷⁸ analizó 336 sujetos utilizando QuantiFERON®-Gold-In tube como Gold Standard frente a la PT. Los resultados mostraron que, en menores de 48 meses de vida, la técnica basada en IGRA presentaba mayor correlación con la TB activa que la PT, y que la discordancia encontrada entre la PT y el QuantiFERON®-Gold-In tube estuvo relacionada con los niños que habían recibido la BCG al nacimiento. En Londres, Lalor et al⁷⁹ analizaron los resultados del QuantiFERON®-Gold-In tube en 129 niños vacunados con BCG entre los 3 y los 13 meses de vida y en dos poblaciones distintas (Reino Unido y Malawi). A los 3 meses de la vacunación, el 100% de los niños británicos presentaron un resultado positivo en la técnica IGRA, mientras que sólo fue positivo en el 53% de los niños de Malawi. Según los autores, la disparidad de resultados puede ser debida a la diferente endemia de TB entre los dos países, y ponen en duda la mejor correlación del QuantiFERON®-Gold-In tube frente a la PT al realizar un estudio de contactos.

En 2010, Katsenos et al⁸⁰ estudiaron a 1750 soldados del ejército griego que habían sido vacunados con la BCG al nacimiento. De aquellos que presentaron una lectura de Mantoux superior a 10 mm, sólo el 11,4% mostraron una prueba de QuantiFERON®-Gold-In tube positiva. Proponen que en poblaciones con baja endemia de TB, los individuos vacunados con un resultado positivo de la PT deben ser analizados también mediante una técnica IGRA. Los últimos estudios

publicados en 2011 recomiendan una actitud diagnóstica similar, si bien siguen recomendando que la actuación terapéutica debe ser individualizada, en función de la endemia de cada país y el riesgo de desarrollar una infección TB^{81,82}.

La mayoría de los estudios que se han resumido en esta introducción, y otros que se analizarán posteriormente en la discusión, se reflejan con sus principales conclusiones en la Tabla 1.

AÑO	AUTOR PRINCIPAL	ÁREA GEOGRÁFICA	N	CONCLUSIONES
1992	Menzies ⁵⁸	Canadá	1511	No DS si BCG en infancia
1996	Miret-Cuadras ³¹	Barcelona	2424	No DS tras 20-25 años de BCG
1997	CDC ⁵⁹	Botswana	783	No DS
1999	Fine ⁶⁰	Malawi	6991	No DS tras 10 años de BCG
1999	Mudido ⁶¹	Uganda	365	No DS
2001	Almeida ⁶³	Brasil	141	No DS
2002	Wang ⁶⁴	Metanálisis	---	No DS tras 15 años de BCG
2005	Yeh ⁶⁵	Taiwan	619	No DS tras 30 años de BCG
2005	Tissot ⁶⁷	Suiza	5117	< 18 mm en < 40a = efecto BCG
2006	Farhat ⁷⁰	Metanálisis	---	No DS tras 10 años de BCG
2007	Reid ⁷²	Canadá	1086	No DS en > 4 años
2007	Sleiman ⁷³	Líbano	4721	No DS
2007	Fortin ⁷⁴	Varios	670	BCG es FR para PT positiva
2008	Chan ⁶⁶	Taiwan	783	No DS en > 7 años
2008	Araujo ⁷⁵	Venezuela	997	No DS tras 10 años de BCG
2008	Mandalakas ⁸³	Varios	390	Booster en vacunados
2008	Lighter ⁸⁴	EE UU	207	IGRA poco sensible en < 2 años
2009	Bakir ⁷⁷	Turquía	979	PT no útil en < 2 años vacunados
2009	Bianchi ⁷⁸	Italia	336	IGRA en < 48 meses vacunados

2009	Lalor ⁷⁹	Inglaterra y Malawi	129	F+ en IGRA tras 3 meses BCG
2009	Nicol ⁸⁵	Sudáfrica	243	IGRA poco sensible en niños
2010	Katsenos ⁸⁰	Grecia	1750	PT + con BCG, confirmar IGRA
2010	Adetifa ⁸⁶	Gambia	285	BCG no modifica PT ni IGRA
2010	Tsolia ⁸⁷	Grecia	286	IGRA más específico que PT
2011	Cruz ⁸¹	EE UU	13	IGRA más específico que PT
2011	Mahan ⁸²	Varios	316	PT + con BCG, confirmar IGRA
2011	Méndez ⁸⁸	Varios	459	IGRA más específico que PT

Tabla 1. Principales conclusiones de los estudios que relacionan el posible efecto de la vacuna BCG sobre la PT. Año de publicación, autor principal, área geográfica de estudio, número de niños incluidos y conclusiones principales

6. COMENTARIO FINAL DE LA INTRODUCCIÓN.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Revisados 20 años de literatura médica, el debate sobre la conveniencia de la vacunación con BCG continúa abierto. La OMS se muestra a favor de su utilización en países con endemia elevada de TB, pero no se ha esclarecido el beneficio ni las indicaciones de la inmunización en poblaciones con endemia intermedia o baja, y existen numerosos expertos que se muestran contrarios a su administración en cualquier caso.

No existe suficiente evidencia científica sobre cuál puede ser el efecto de la BCG al interpretar la PT en niños vacunados, ni tampoco sobre el tiempo de duración de dicho efecto. Parece existir acuerdo en que cualquier induración mayor o igual a 15 mm debe considerarse como una infección TB y no como efecto post-vacunal. Igualmente existe acuerdo en no valorar el antecedente de la BCG una vez transcurridos entre 10 y 30 años desde la última inmunización. En países con alta endemia de TB se tiende a obviar el efecto de la vacuna mientras que en países con baja endemia se considera más probable un falso positivo. Sin embargo, es precisamente en los países con baja incidencia de TB donde la mayoría de los autores coinciden en que no es conveniente el uso de la vacuna y, por tanto, es menos probable que tengamos que plantearnos el antecedente de la BCG al interpretar los resultados de la lectura de Mantoux.

Con respecto a las nuevas pruebas diagnósticas, como QuantiFERON®-Gold-In tube o T-SPOT.TB®, parece que pueden ayudar a clarificar el debate entre infección TB y efecto postvacunal en niños vacunados, si bien hay publicaciones que reflejan que dichas pruebas también pueden presentar falsos positivos en áreas de baja incidencia de TB y que son necesarios más estudios sobre el uso de estas nuevas técnicas diagnósticas. No cabe duda de que este es un problema que se debe analizar en los países más desarrollados. Mientras tanto, en los países en desarrollo, se seguirá utilizando la PT y se seguirá administrando la vacuna BCG. En estos países, la mayoría de ellos con alta endemia de TB, es donde debe esclarecerse cómo interpretar la lectura de Mantoux.

Tal y como se ha descrito, existen muchas publicaciones sobre el efecto que la vacuna BCG puede producir en la PT, pero la mayoría se refieren a niños procedentes de una o dos regiones geográficas. Existen pocos artículos que analicen el posible efecto postvacunal en niños procedentes de varios continentes.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1. Aunque no todos los estudios coinciden, parece existir un consenso internacional en obviar el antecedente de la vacunación con BCG al valorar la prueba de tuberculina en situaciones de riesgo para desarrollar tuberculosis. Una de estas situaciones es cuando se realiza una prueba de tuberculina como parte de un estudio de contactos con *Mycobacterium tuberculosis*.

2. En niños vacunados con BCG, sin contacto conocido con tuberculosis, el grado de consenso es menor, sobre todo en países con baja endemia de la enfermedad. No existe suficiente evidencia científica que asegure un punto de corte en la lectura de Mantoux que permita diferenciar entre un efecto post-vacunal o una infección tuberculosa latente.

3. La mayoría de las series publicadas al respecto incluyen niños procedentes de una sola región geográfica. Existen pocos estudios que hayan valorado niños vacunados con BCG procedentes de diferentes continentes.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar los resultados de la prueba de tuberculina en una población de niños adoptados e inmigrantes, procedentes de diversas áreas geográficas, en su mayoría endémicas para tuberculosis, vacunados y no vacunados con BCG y sin contacto conocido con *Mycobacterium tuberculosis*; comprobar si el antecedente de la vacunación podría obviarse en estos casos y analizar la relevancia clínica del posible efecto de la BCG sobre la prueba de tuberculina.

3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Relacionar los resultados de la prueba de tuberculina con la zona geográfica de procedencia del menor y la forma de llegada a nuestro país (adopción o inmigración).

Analizar el posible efecto del estado nutricional sobre los resultados de la prueba de tuberculina.

Examinar los resultados de la prueba de tuberculina en función de la situación inmunológica según el porcentaje de linfocitos CD4.

Averiguar si los resultados de la prueba de tuberculina pueden verse modificados por la coexistencia de parasitación intestinal

Valorar la concordancia entre los documentos de vacunación aportados y la presencia de la cicatriz de la BCG.

III. PACIENTES Y MÉTODO

El Hospital Carlos III de Madrid es un Centro de Referencia Nacional de Adopción Internacional y Enfermedades Infecciosas y Tropicales pediátricas. Atiende desde su creación a niños inmigrantes y adoptados procedentes de todo el mundo. El Laboratorio de Microbiología dispone de una Unidad de Parasitología con técnicas altamente especializadas y gran práctica en el diagnóstico de las enfermedades tropicales. Desde hace más de una década, el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III cuenta con una Sección de Pediatría Tropical que fue reconocida por la OMS en el año 1997, y que atiende a niños procedentes de áreas endémicas de TB.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de corte transversal. La inclusión de pacientes se inició en enero de 2003 y finalizó en diciembre de 2008.

2. SUJETOS DE ESTUDIO

Niños adoptados, o inmigrantes procedentes de otros países, cuyos tutores o padres solicitan voluntariamente un examen de salud en el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III de Madrid. En el presente estudio no se han incluido pacientes autóctonos ni procedentes de países en los que no se administra de forma sistemática la BCG al nacimiento, debido fundamentalmente a una baja endemia de TB en dichas regiones. Por dicho motivo no se recomienda la realización de una PT a su llegada a España ni tampoco suelen precisar una valoración inicial en una consulta de niños adoptados o inmigrantes. Tampoco se incluyeron niños procedentes del País Vasco, única comunidad autónoma española en la que se sigue administrando la BCG al nacimiento.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Niños adoptados o inmigrantes, cuyos tutores o padres solicitan un examen de salud en el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III de Madrid.

2.- Aceptación por parte de los tutores o padres, y adolescentes mayores de 12 años, para ser incluidos en este estudio científico, tras lectura y firma de documento de consentimiento informado (Anexo 1).

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Niños que no completen el estudio solicitado.

2.- Niños con signos o síntomas compatibles con tuberculosis o micobacterias no tuberculosas, contacto reciente conocido con algún enfermo tuberculoso o diagnóstico de enfermedad tuberculosa durante el estudio.

3.- Niños que hayan recibido cualquier dosis de vacuna de virus vivos atenuados tras su llegada a España durante los dos meses previos a su estudio en el Hospital, o con documentación válida de haberla recibido durante los dos meses previos a la realización de la PT.

4.- Niños infectados por el VIH, con enfermedades crónicas o tumorales conocidas o detectadas durante el estudio.

5.- Niños en tratamiento con fármacos inmunosupresores (sin incluir corticoides inhalados, corticoides a dosis no inmunosupresoras, o corticoides administrados durante un plazo menor de una semana).

5. RECOGIDA DE DATOS Y DETERMINACIONES

Han sido incluidas en 4 grandes grupos.

5.1. Identificación del paciente

Todos los datos fueron recogidos en un registro independiente siguiendo las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos) y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki, y sus revisiones posteriores.

5.2. Datos demográficos

Se analizaron los siguientes datos demográficos: género, fecha de nacimiento, edad en la primera consulta en el hospital, país de origen y tiempo de permanencia en el país de origen antes de la llegada a nuestro país.

5.3. Anamnesis y exploración física

A todos ellos se les realizó anamnesis y exploración física completas, valorando específicamente percentiles de peso y talla mediante las Tablas de Orbegozo según normas de la AEP. En todos los pacientes se registró la presencia o no de cicatriz de la BCG.

5.4. Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas se realizaron aplicando los protocolos previamente establecidos en las consultas de adopción internacional del Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III, que son las recomendadas internacionalmente para la atención a niños procedentes de adopción internacional.

El hemograma se realizó con contador celular ABX Pentra 120. Las poblaciones linfocitarias se determinaron mediante citómetro de flujo FC 500. Las determinaciones bioquímicas se efectuaron con analizador multicanal Synchron LX-20 (BECKMAW-IZASA).

La serología frente a VHB, VHC y VIH se realizó con técnicas de enzoinmunoensayo (ABBOT AXSYM). Se empleó siempre screening en paralelo con dos casas comerciales: Abbott y Bio-Rad. En los casos con resultados positivos se realizaron pruebas de confirmación con Western-blot y Peptilav (Bio-Rad) para VIH en niños mayores de 18 meses, y PCR-DNA en los menores de esta edad,

y mediante ensayo inmunolineal (*Inverness Medical Iberica*) para VHC.

La PT se realizó mediante la técnica internacionalmente aprobada de inyección intradérmica de 2 UT de PPD RT 23. La lectura de la intradermorreacción de Mantoux fue realizada por un pediatra a las 48-72 horas mediante la medición en milímetros del diámetro mayor de induración perpendicular al eje mayor del brazo. La interpretación del Mantoux se efectuó de acuerdo con las normas vigentes establecidas por el documento de consenso de la SEIP^{7,52}.

El estudio de parasitación intestinal se realizó según las técnicas de estudio estándar de la Unidad de Parasitología del Hospital Carlos III de Madrid, mediante examen en fresco de las heces recogidas durante tres días alternos.

6. DEFINICION DE LAS VARIABLES

6.1. VARIABLE DEPENDIENTE

Se consideró como variable dependiente el resultado de la lectura de Mantoux, cuya interpretación se efectuó de acuerdo con las normas establecidas por el documento de consenso de la SEIP^{7,52}.

6.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

Se consideraron variables independientes:

6.2.1. LUGAR DE PROCEDENCIA

Por razones estadísticas y metodológicas, se agrupó el origen de los niños en cinco zonas geográficas: Europa del Este, América Latina, África, China, y por último India y Nepal.

6.2.2. EDAD EN EL MOMENTO DE REALIZAR EL ESTUDIO

Expresada en edad decimal; años cumplidos y decimales de meses.

6.2.3. TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL PAÍS DE ORIGEN

Expresado en edad decimal.

6.2.4. FORMA DE LLEGADA A NUESTRO PAÍS

Adopción o inmigración.

6.2.5. DOCUMENTACIÓN VACUNAL APORTADA

Se analizaron tres posibilidades al valorar el certificado de vacunación aportado: válido, no válido y no disponible. Se consideró como válido el documento aportado en el que figuraba el sello o firma del centro emisor de la vacuna o del centro de acogida del niño, según normas dictadas por la AAP⁸⁹ y el ACIP⁹⁰. El documento debe incluir el tipo de vacuna y la fecha de administración. Los documentos que no incluían las anteriores características se consideraron no válidos.

6.2.6. ESTADO NUTRICIONAL

Se valoró específicamente el índice nutricional de McLaren⁹¹.

Peso real x Talla real / P50 Peso x P50 Talla

- Normal: $\geq 90\%$
- Malnutrición leve: 80-89%
- Malnutrición moderada: 70-79%
- Malnutrición severa: $<69\%$

6.2.7. ESTADO INMUNOLÓGICO CELULAR

Mediante la determinación de las poblaciones linfocitarias: CD4 y CD8.

6.2.8. PARASITACIÓN INTESTINAL

Según las técnicas de estudio estándar de la Unidad de Parasitología del Hospital Carlos III de Madrid, mediante examen en fresco de las heces recogidas durante tres días alternos.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 para una precisión de $\pm 2,5\%$ unidades porcentuales en un contraste bilateral para una prevalencia estimada del 20%, se precisa una muestra aleatoria poblacional de 985 sujetos, asumiendo que la población es de 20000 sujetos. Se ha estimado una tasa de reposición del 5%.

Con el objetivo antes definido, se consideró como variable dependiente el resultado de la lectura de Mantoux. Se consideraron variables independientes las siguientes: lugar de procedencia, edad en el momento de realizar el estudio, documentación vacunal aportada, tipo de acogimiento, tiempo de permanencia en el país de origen, estado nutricional, situación inmunológica y parasitación intestinal.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se concretó en el cálculo de proporciones de las distintas frecuencias relativas con sus correspondientes intervalos de confianza. En el caso de variables cuantitativas, el análisis descriptivo se realizó mediante el cálculo de las medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartílico. La comparación de proporciones en variables cualitativas se realizó mediante el test χ^2 ó el χ^2 corregido por Yates para frecuencias esperadas menores de 5. Para la comparación de medias se utilizó la prueba T de Student y en el caso de rechazo de la hipótesis de normalidad el test U de Mann-Whitney.

Para la estimación del riesgo se empleó la odds ratio (OR) con los intervalos de confianza del 95%. En todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral. Las variables que en el análisis univariante modificaron el resultado de la lectura de Mantoux se analizaron conjuntamente y la OR se estimó ajustada mediante regresión logística múltiple usando estimación de máxima verosimilitud no condicional, así como el control de las variables confusoras y las interacciones. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v14.0

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Durante el tiempo de estudio, el examen de salud inicial de los niños adoptados en la Comunidad de Madrid se efectuó principalmente en 2 centros hospitalarios (Hospital Carlos III y Hospital Infantil Universitario Niño Jesús). La distribución fue aleatoria entre ambos centros, por lo que se consideró que este hecho no causó ningún sesgo en el origen ni en las características de los pacientes incluidos en la muestra.

En los niños con cicatriz de la BCG, no siempre ha sido posible establecer con seguridad cuándo se administró la vacuna, especialmente en aquellos que carecían de documento válido de vacunas. Aun así, en la inmensa mayoría de los países de procedencia de los niños incluidos en el presente estudio, se administra la BCG de forma sistemática al nacimiento.

IV. RESULTADOS

1. PACIENTES

En el período de tiempo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2008 fueron valorados en el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III de Madrid un total de 1148 niños adoptados o inmigrantes procedentes de otros países. El grupo de estudio quedó finalmente constituido por 1074 niños tras excluir a 74 siguiendo los criterios anteriormente expuestos:

- En 52 casos, la causa de exclusión fue haber recibido una o más dosis de vacunas de virus vivos atenuados tras su llegada a España dos meses antes del estudio o durante los dos meses previos a la consulta en el Hospital Carlos III.
- 16 casos se excluyeron por presentar en la primera consulta sintomatología compatible con TB o un contacto confirmado con un caso índice, confirmando posteriormente la enfermedad en 12 de ellos.
- 2 casos fueron excluidos al presentar serología positiva frente al VIH.
- 4 casos fueron excluidos por presentar patología crónica.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE

2.1. PROCEDENCIA DE LOS NIÑOS

Del total de 1074 niños incluidos finalmente en el estudio, 373 (34,7%) procedían de China, 224 (20,8%) de Latinoamérica, 208 (19,4%) de India y Nepal, 169 (15,7%) de Europa del Este y 100 (9,3%) de África, como se muestra en la Tabla 2. La distribución por países y el número exacto de niños procedentes de cada uno de ellos puede verse en la Tabla 3; los países de procedencia más frecuentes fueron China (34,7%), India (15,2%), Rusia (9,4%), Etiopía (5,5%) y Bolivia (5%).

ÁREA GEOGRÁFICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CHINA	373	34,7%
AMÉRICA LATINA	224	20,8%
INDIA Y NEPAL	208	19,4%
EUROPA DEL ESTE	169	15,7%
ÁFRICA	100	9,3%

Tabla 2. Distribución por áreas geográficas. N=1074.

RESULTADOS

PAÍS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PAIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CHINA	373	34,7%	MÉXICO	7	0,7%
INDIA	163	15,2%	HAITÍ	6	0,6%
RUSIA	101	9,4%	CUBA	4	0,4%
ETIOPÍA	59	5,5%	MADAGASCAR	4	0,4%
BOLIVIA	54	5%	C. MARFIL	3	0,3%
COLOMBIA	44	4,1%	MOZAMBIQUE	3	0,3%
ECUADOR	43	4%	NICARAGUA	3	0,3%
NEPAL	41	3,8%	PANAMÁ	3	0,3%
UCRANIA	37	3,5%	PARAGUAY	3	0,3%
R. DOMINICANA	30	2,8%	ARGENTINA	2	0,2%
RUMANÍA	17	1,6%	BURKINA F	2	0,2%
GUINEA ECU	14	1,3%	EL SALVADOR	1	0,1%
MARRUECOS	14	1,3%	GHANA	1	0,1%
PERÚ	14	1,3%	HONDURAS	1	0,1%
BULGARIA	13	1,2%	HUNGRÍA	1	0,1%
BRASIL	9	0,8%			

Tabla 3. Distribución por países. N=1074.

2.2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO

De los 1074 niños incluidos en el estudio, 747 (69,6%) fueron mujeres. El mayor porcentaje de género femenino se debe a que, especialmente en Asia, se ofrecen en adopción más niñas que niños, sobre todo en China. Este hecho no ocurre en América Latina, Europa del Este o África. En la Tabla 4 se muestra la distribución por género según área geográfica de procedencia.

ÁREA / GÉNERO	VARÓN	%	MUJER	%
CHINA	6	1,6%	367	98,4%
AMÉRICA LATINA	110	49,1%	114	50,9%
INDIA Y NEPAL	59	28,4%	149	71,6%
EUROPA DEL ESTE	89	52,7%	80	47,3%
ÁFRICA	63	63%	37	37%

Tabla 4. Distribución por género y área geográfica de procedencia. N=1074.

La edad media de los niños en el momento de la consulta fue de 42,6 meses, con un rango entre 0 y 192 meses, y una desviación típica de 40,7. La mediana fue de 24 meses. De los 1074 niños, 19 (1,8%) tenían menos de 6 meses en el momento de la adopción, 230 (21,4%) menos de 1 año y 553 (51,5%) menos de 2 años. Estos datos se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 6.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
≤ 1 AÑO	230	21,4%
$> 1 \leq 2$ AÑOS	323	30,1%
$> 2 \leq 3$ AÑOS	116	10,8%
$> 3 \leq 4$ AÑOS	74	6,9%
≥ 4 AÑOS	331	30,8%

Tabla 5. Distribución por edad. N=1074.

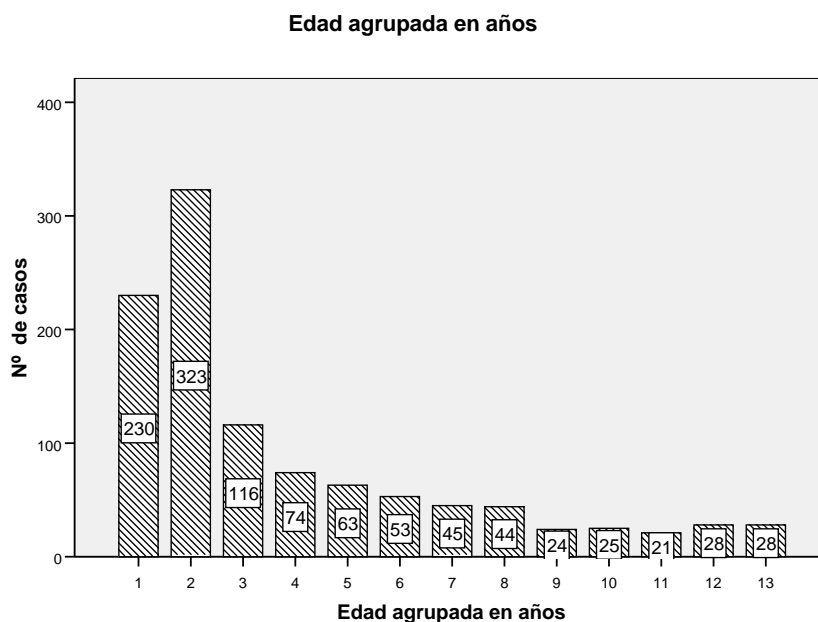


Figura 6. Distribución por edad agrupada en años. N=1074.

En la Tabla 6 se muestran los datos relativos a la edad a la llegada en el momento de la consulta según área geográfica de procedencia.

ÁREA / EDAD	≤1	% Ac	1-2	% Ac	2-3	% Ac	3-4	% Ac	≥4	% Ac
CHINA	162	43,4%	196	96%	7	97,9%	3	98,7%	5	100%
AMÉRICA LAT	9	4%	20	12,9%	20	21,9%	16	29%	159	100%
INDIA Y NEPAL	13	6,3%	48	29,3%	44	50,5%	23	61,5%	80	100%
EUROPA ESTE	15	8,9%	50	38,5%	40	62,1%	21	74,6%	43	100%
ÁFRICA	31	31%	9	40%	5	45%	11	56%	44	100%

Tabla 6. Distribución por edad y área geográfica de procedencia con porcentajes acumulados. N=1074.

2.3. TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL PAÍS DE ORIGEN Y FORMA DE LLEGADA A NUESTRO PAÍS

Del total de niños estudiados, 858 (79.9%) eran adoptados y 216 (20.1%) inmigrantes, la mayoría de éstos procedentes de América Latina, como se expone según área de procedencia en la Tabla 7.

ÁREA / TIPO	ADOPTADO	%	INMIGRANTE	%
CHINA	368	98,7%	5	1,3%
AMÉRICA LATINA	70	31,2%	154	68,8%
INDIA Y NEPAL	205	98,6%	3	1,4%
EUROPA DEL ESTE	140	82,8%	29	17,2%
ÁFRICA	75	75%	25	25%

Tabla 7. Distribución por forma de llegada a nuestro país y área geográfica de procedencia. N=1074.

El 96% de los niños procedentes de China eran menores de 2 años a su llegada a España, debido a que la mayoría habían sido adoptados. Por el contrario un 87,1% de los niños procedentes de América Latina eran mayores de 2 años, al ser la mayoría inmigrantes. En el resto de áreas geográficas la distribución por edades fue más heterogénea, a pesar de que la mayoría de los niños procedentes de India, Nepal y Europa del Este fueron también adoptados.

El tiempo medio de permanencia en su país de origen fue de 39,5 meses, con un rango entre 0 y 172 meses (0 – 14,3 años) y una desviación típica de 36,6. Estos datos se muestran en la Figura 7.

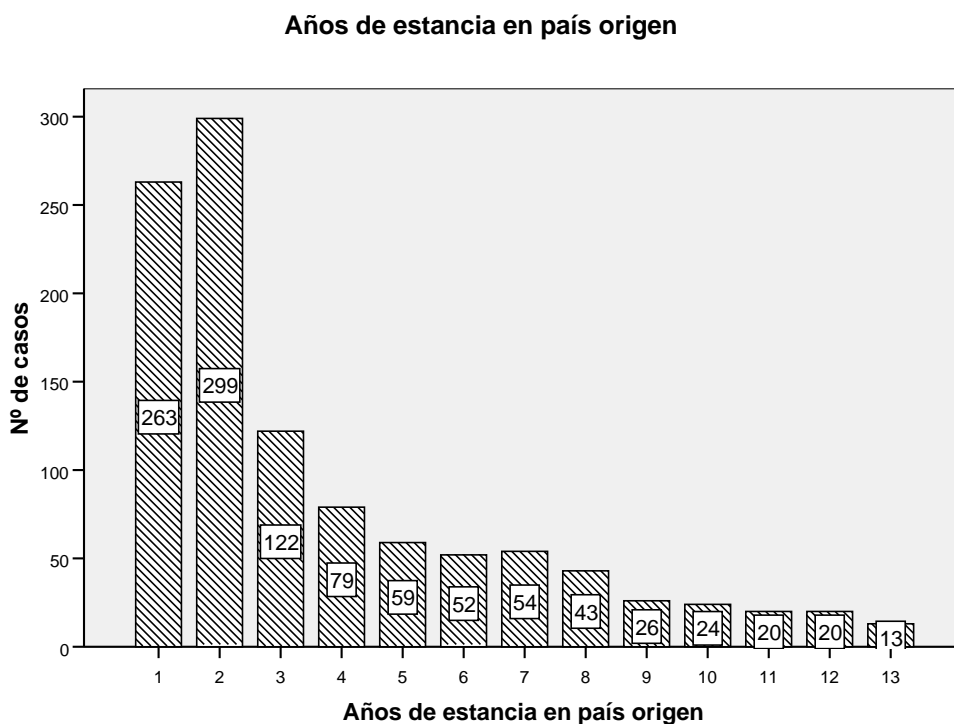


Figura 7. Tiempo de permanencia en país de origen. N=1074.

La variable tiempo de estancia en país de origen fue muy similar a la variable edad, ya que la mayoría de los niños adoptados o inmigrantes realizaron su primera consulta poco tiempo después de llegar a nuestro país. La correlación entre ambas variables (Figura 8) es alta, coeficiente de correlación $r = 0,97$ ($P < 0,001$), por lo que para el resto del estudio se utilizó exclusivamente la variable edad en el momento de la consulta.

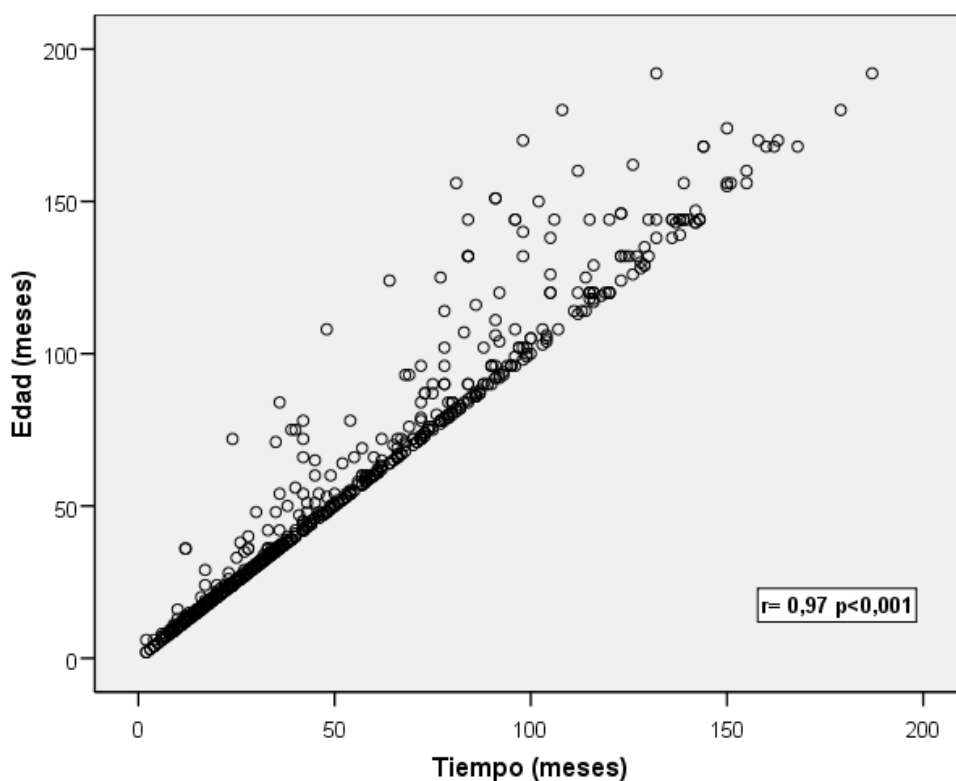


Figura 8. Correlación entre las variables tiempo de estancia en país de origen y edad en el momento de realizar el estudio. N=1074.

2.4. CERTIFICACIÓN VACUNAL APORTADA

De acuerdo con los criterios previamente expuestos, 775 certificados (72,2%) fueron considerados como válidos y 270 (25,1%) como no válidos. Solo 29 niños (2,7%) no aportaron ningún certificado vacunal, y para el estudio estadístico se agruparon como certificados no válidos. Se analizó la validez de la documentación vacunal aportada según las zonas de procedencia de los niños. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 8.

ÁREA / CERT.	CERT. VÁLIDO	%	CERT. NO VÁLIDO	%
CHINA	351	94,1%	22	5,9%
AMÉRICA LAT	121	54%	103	46%
INDIA Y NEPAL	148	71,2%	60	28,8%
EUROPA ESTE	134	79,3%	35	20,7%
ÁFRICA	21	21%	79	79%

Tabla 8. Validez de los certificados vacunales según área geográfica de procedencia. N=1074.

2.5. ESTADO NUTRICIONAL

Como índice nutricional se utilizó el índice de McLaren ((Peso real X Talla real / P50 peso X P50 talla) X100). Sólo en 287 niños (26,7%), el índice fue igual o superior al 90%, indicando un estado nutricional normal de los niños a su llegada a nuestro país. En dos terceras partes de los niños se encontró algún grado de malnutrición:

- Malnutrición leve (índice 80-89%) en 387 niños (36%)
- Malnutrición moderada (índice 70-79%) en 249 (23,2%)
- Malnutrición severa (índice $\leq 69\%$) en 151 niños (14,1%)

Analizando la relación entre el índice nutricional de McLaren y la zona de procedencia de los niños, se obtuvieron los resultados que se presentan en la Tabla 9. La relación entre estado de nutrición y el hecho de que el niño fuera adoptado o inmigrante se refleja en la Tabla 10.

ÁREA / NUTRICION	< 70	% Ac	70-79	% Ac	80-89	% Ac	≥ 90	% Ac
CHINA	73	35,1%	53	60,6%	48	83,7%	34	100%
AMÉRICA LAT	24	6,4%	84	29%	155	70,5%	110	100%
INDIA Y NEPAL	11	4,9%	48	26,3%	91	67%	74	100%
EUROPA ESTE	30	17,8%	46	45%	58	79,3%	35	100%
ÁFRICA	13	13%	18	31%	35	66%	34	100%

Tabla 9. Estado nutricional según área geográfica de procedencia y porcentajes acumulados. N=1074.

LLEGADA / NUTRICIÓN	< 70	% Ac	70-79	% Ac	80-89	% Ac	≥ 90	% Ac
ADOPTADO	144	16,8%	205	40,7%	299	75,5%	210	100%
INMIGRANTE	7	3,2%	44	23,6%	88	64,3%	77	100%

Tabla 10. Estado nutricional según forma de llegada a nuestro país y porcentajes acumulados. N=1074.

La situación nutricional de la población de los niños adoptados a su llegada a España fue claramente más precaria que la de la población de niños inmigrantes. También se encontró un porcentaje mayor de niños malnutridos en aquellos procedentes de China, Europa del Este y África.

2.6. ESTADO INMUNOLÓGICO CELULAR

El estudio de subpoblaciones linfocitarias (CD₄ y CD₈) se efectuó en 884 casos. Considerando normal, independientemente de la edad, un porcentaje de CD₄ igual o superior al 25%, 837 niños (94,7%) tuvieron valores normales. Entre los 47 pacientes (5,3%) con CD₄ <25%, 38 tenían porcentajes entre 20 y 24%, y sólo 3 tuvieron valores porcentuales inferiores al 10%. En estos 3 casos se realizó un control, tres meses después, que mostró resultados normales. En los 47 casos con CD₄ < 25%, las cifras de inmunoglobulinas fueron normales, la serología frente a VIH negativa, y no presentaban ningún otro proceso reseñable. Los resultados según área geográfica de procedencia se muestran en la Tabla 11.

ÁREA / CD4	CD4 < 25%	%	CD4 ≥ 25%	%
CHINA	13	4,2%	294	95,8%
AMÉRICA LATINA	6	2,9%	199	97,1%
INDIA Y NEPAL	12	7,8%	142	92,2%
EUROPA DEL ESTE	10	8%	115	92%
ÁFRICA	6	6,5%	87	93,5%

Tabla 11. Poblaciones de linfocitos CD4 según área geográfica de procedencia. N=884.

2.7. VACUNACIÓN CON BCG

Aunque en la documentación vacunal válida constaba la administración de vacuna BCG en 709 niños (66%), en la exploración física se encontró cicatriz de la BCG en un total de 848 (79%). Ambos datos se muestran según el país de origen en las Tablas 12 y 13.

ÁREA / CERT. BCG	CERT. BCG	%	NO CERT. BCG	%
CHINA	329	88,2%	44	11,8%
AMÉRICA LATINA	103	46%	121	54%
INDIA Y NEPAL	130	62,5%	78	37,5%
EUROPA DEL ESTE	127	75,1%	42	24,9%
ÁFRICA	20	20%	80	80%

Tabla 12. Certificado de vacunación con BCG según área geográfica de procedencia. N=1074.

ÁREA / CICATRIZ	CICATRIZ BCG	%	NO CICATRIZ	%
CHINA	323	86,6%	50	13,4%
AMÉRICA LATINA	176	78,6%	48	21,4%
INDIA Y NEPAL	154	74%	54	26%
EUROPA DEL ESTE	136	80,5%	33	19,5%
ÁFRICA	59	59%	41	41%

Tabla 13. Cicatriz de la BCG según área geográfica de procedencia. N=1074.

La fiabilidad del certificado con respecto a la presencia de la cicatriz de la BCG se muestra en las Tablas 14 y 15.

CERT. vs CICATRIZ	CICATRIZ BCG	NO CICATRIZ	TOTAL
CERT. BCG	618	91	709
NO CERT. BCG	230	135	365
TOTAL	848	226	1074

Tabla 14. Relación entre certificado de la BCG y cicatriz de la BCG. N=1074.

ÁREA / CERT. vs CICATRIZ	CERT. SI CICATRIZ SI	CERT. SI CICATRIZ NO	CERT. NO CICATRIZ SI	CERT. NO CICATRIZ NO
CHINA	294 (78,8%)	35 (9,4%)	29 (7,8%)	15 (4%)
AMÉRICA LATINA	92 (41,1%)	11 (4,9%)	84 (37,5%)	37 (16,5%)
INDIA Y NEPAL	105 (50,5%)	25 (12%)	49 (23,6%)	29 (13,9%)
EUROPA ESTE	110 (65,1%)	17 (10,1%)	26 (15,4%)	16 (9,4%)
ÁFRICA	17 (17%)	3 (3%)	42 (42%)	38 (38%)

Tabla 15. Relación entre certificado de la BCG y cicatriz de la BCG según área geográfica y porcentajes.
N=1074.

Dadas las discrepancias existentes entre el certificado vacunal válido de la BCG y la presencia de la cicatriz en todos los países, y puesto que el 99% de los niños vacunados desarrollan la cicatriz¹⁰⁻¹³, sólo se tuvo en cuenta la presencia de la cicatriz de la BCG en la exploración física a la hora de valorar el posible efecto de la vacuna sobre la lectura de Mantoux.

2.8. LECTURA DE MANTOUX

Los resultados de la lectura de Mantoux a las 72 horas fueron los siguientes:

- Mantoux = 0 mm en 907 (84,4%; IC 95%: 82,2% - 86,7%)
- Mantoux < 5 mm en 19 (1,8%; IC 95%: 0,9% - 2,6%)
- Mantoux 5-9 mm en 25 (2,3%; IC 95%: 1,4% - 3,3%)
- Mantoux \geq 10 mm en 123 (11,4%; IC 95%: 9,5% - 13,4%)

Los resultados del Mantoux según las zonas de procedencia se muestran en la Tabla 16.

ÁREA / MANTOUX	M = 0 mm	M = 1 – 4 mm	M = 5 – 9 mm	M \geq 10 mm
CHINA	320 (85,8%)	12 (3,2%)	10 (2,7%)	31 (8,3%)
AMÉRICA LAT	195 (87%)	2 (0,9%)	5 (2,2%)	22 (9,9%)
INDIA Y NEPAL	174 (83,7%)	2 (1%)	4 (1,9%)	28 (13,4%)
EUROPA ESTE	135 (79,9%)	2 (1,2%)	4 (2,4%)	28 (16,5%)
ÁFRICA	83 (83%)	1 (1%)	2 (2%)	14 (14%)

Tabla 16. Resultados de la lectura de Mantoux y porcentajes según área geográfica

Se realizó radiografía de tórax a todos los casos asintomáticos que presentaron una lectura de Mantoux ≥ 10 mm y en ninguno de ellos se objetivó patología, ya que en caso contrario habrían quedado fuera del estudio. Todos ellos se diagnosticaron de ITBL y recibieron tratamiento con isoniacida durante 9 meses, o bien isoniacida y rifampicina durante 3 meses, en función la resistencia primaria a isoniacida en el país de origen y según las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica^{7,92}.

2.9. PARASITACIÓN INTESTINAL

Se realizó recogida de heces para investigación de parásitos en los 1074 niños. Para este estudio se excluyeron los parásitos comensales sin capacidad para producir enfermedad y se registraron únicamente los parásitos patógenos: *Giardia lamblia*, *Hymenolepis nana*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* y *Trichuris trichiura*. En 218 niños (20,3%) se demostró parasitación intestinal, con la siguiente distribución:

- *Giardia lamblia*: positivo en 151 casos (14,1% del total, 69,3% de las parasitaciones)
- *Hymenolepis nana*: positivo en 35 (3,3% del total, 16,1% de las parasitaciones)
- *Entamoeba histolytica*: positivo en 27 (2,5% del total, 12,4% de las parasitaciones)
- *Trichuris trichiura*: positivo en 24 (2,2% del total, 11% de las parasitaciones)
- *Ascaris lumbricoides*: positivo en 15 (1,4% del total, 6,9% de las parasitaciones)
- *Strongyloides stercoralis* positivo en 12 (1,1%) (1,1% del total, 5,5% de las parasitaciones)
- Parasitación mixta en 40 niños (3,7% del total, 18,3% de las parasitaciones), presencia de 2 parásitos en 32 niños y hasta 3 en 8 niños.

En la Tabla 17 se muestra la distribución según área geográfica de procedencia.

ÁREA / PARÁSITOS	GL	HN	EH	TT	AL	SS	TOTAL
CHINA	30	0	3	1	2	0	34
AMÉRICA LATINA	29	4	8	7	4	1	45
INDIA Y NEPAL	41	25	5	8	2	10	66
EUROPA DEL ESTE	29	1	5	0	0	0	35
ÁFRICA	22	5	6	8	7	1	38
TOTAL	151	35	27	24	15	12	218

Tabla 17. Parasitación intestinal según área geográfica de procedencia. N=1074.

GL: *Giardia lamblia*. HN: *Hymenolepis nana*. EH: *Entamoeba histolytica*.

TT: *Trichuris trichiura*. AL: *Ascaris lumbricoides*. SS: *Strongyloides stercoralis*.

Se diagnosticó malaria por *Plasmodium spp* en 8 niños (0,7%). Seis de ellos procedían de África y tanto en la gota gruesa como en la PCR se detectó *Plasmodium falciparum*. Fueron tratados con atovaquona-proguanil sin incidencias. Los otros dos casos procedían de la India y en el estudio parasitológico se detectó *Plasmodium vivax*. Fueron tratados con atovaquona-proguanil y además con cura radical con primaquina y tampoco se registraron incidencias. En seis de ellos la lectura de Mantoux fue igual a 0 mm, en un niño fue de 3 mm y en otro 7 mm.

3. RELACIÓN ENTRE LA LECTURA DE MANTOUX Y OTRAS VARIABLES

3.1. DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES DE ESTUDIO. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Una vez analizada la descripción general de la serie se decidió crear dos grupos fundamentales de estudio que fueron definidos como PPD0 y PPD10. En el grupo PPD0 se estudiaron aquellos niños con un resultado de la lectura de Mantoux igual a 0 mm frente a cualquier otro resultado. En el grupo PPD10 se dividieron los niños según el resultado del Mantoux: inferior a 10 mm frente a un resultado igual o superior a 10 mm. Los diferentes grupos de estudio y sus características se muestran en las Tablas 18, 19, 20 y 21.

La Tabla 18 muestra las variables estudiadas en el grupo PPD0, excepto la edad. Los porcentajes se obtienen relacionando los números absolutos de cada variable con el número de niños que presentan un resultado de la lectura de Mantoux igual a 0 mm (N=907) frente a cualquier otro resultado (N=167). No se encuentran diferencias significativas en cuanto al género ($p=0,28$), forma de llegada a nuestro país ($p=0,50$), área geográfica de procedencia ($p=0,33$), estado de nutrición según el índice de McLaren ($p=0,36$), estado inmunológico según porcentaje de linfocitos CD4 ($p=0,40$) ni presencia de parásitos intestinales patógenos ($p=0,20$). Sí existen diferencias significativas entre los niños vacunados y no vacunados con BCG ($p<0,001$) siendo evidente que los niños que habían recibido la vacuna tienen un mayor porcentaje de resultados positivos en la PT.

PPD0		M = 0 mm N=907	M ≥ 1 mm N=167	P
GÉNERO	VARÓN	282 (31,1%)	45 (26,9%)	0,28
	MUJER	625 (68,9%)	122 (73,1%)	
TIPO	ADOPTADO	724 (79,8%)	134 (80,2%)	0,90
	INMIGRANTE	183 (20,2%)	33 (19,8%)	
ÁREA GEOGRÁFICA	CHINA	320 (35,3%)	53 (31,7%)	0,33
	AMÉRICA LATINA	195 (21,5%)	29 (17,4%)	
	INDIA Y NEPAL	174 (19,2%)	34 (20,4%)	
	EUROPA ESTE	135 (14,9%)	34 (20,4%)	
	ÁFRICA	83 (9,2%)	17 (10,2%)	
NUTRICIÓN (McLaren)	≥ 90%	234 (25,8%)	53 (31,7%)	0,36
	80% – 89%	331 (36,5%)	56 (33,5%)	
	70% – 79%	210 (23,2%)	39 (23,4%)	
	< 70%	132 (14,6%)	19 (11,4%)	
CD4	≥ 25%	707 (94,5%)	130 (95,6%)	0,40
	< 25%	41 (5,5%)	6 (4,4%)	
PARÁSITOS	SI	178 (19,6%)	40 (24%)	0,20
	NO	729 (80,4%)	127 (76%)	
CICATRIZ BCG	SI	699 (77,1%)	149 (89,2%)	<0,001
	NO	208 (22,9%)	18 (10,8%)	

Tabla 18. Características de los grupos Mantoux = 0 mm vs Mantoux ≥ 1 mm.
N=1074 salvo en CD4 donde N=884.

PPD0	M = 0 mm	M ≥ 1 mm	p
EDAD MEDIA	3,43	4,21	0,006
DESV. TÍPICA	3,28	3,86	
P25	1,08	1,17	
P50 (MEDIANA)	2	2,58	0,006
P75	5	6,42	

Tabla 19. Edad en los grupos Mantoux = 0 mm vs Mantoux ≥ 1 mm. N=1074.

La Tabla 19 muestra la variable edad en el grupo de estudio PPD0. Los niños con un resultado de la lectura de Mantoux igual a 0 mm son significativamente más jóvenes que aquellos que presentan cualquier otro resultado ($p=0,006$).

La Tabla 20 muestra las variables estudiadas en el grupo PPD10, salvo la edad. Los porcentajes se obtienen relacionando los números absolutos de cada variable con el número de niños que presentan un resultado de la lectura de Mantoux < 10 mm (N=951) frente a aquellos con una induración ≥ 10 mm (N=123). Tampoco se encuentran diferencias significativas en cuanto al género ($p=0,59$), forma de llegada a nuestro país ($p=0,86$), área geográfica de procedencia ($p=0,40$), estado de nutrición según el índice de McLaren ($p=0,23$), estado inmunológico según porcentaje de linfocitos CD4 ($p=0,55$) ni presencia de parásitos intestinales patógenos ($p=0,62$). Nuevamente existen diferencias significativas entre los niños vacunados y no vacunados con BCG ($p=0,005$), siendo evidente que los niños que habían recibido la vacuna tienen un mayor porcentaje de resultados positivos en la PT.

PPD10		M < 10 mm N=951	M ≥ 10 mm N=123	P
GÉNERO	VARÓN	287 (30,2%)	40 (32,5%)	0,59
	MUJER	664 (69,8%)	83 (67,5%)	
TIPO	ADOPTADO	759 (79,8%)	99 (80,5%)	0,86
	INMIGRANTE	192 (20,2%)	24 (19,5%)	
ÁREA GEOGRÁFICA	CHINA	342 (36%)	31 (25,2%)	0,40
	AMÉRICA LATINA	202 (21,2%)	22 (17,9%)	
	INDIA Y NEPAL	180 (18,9%)	28 (22,8%)	
	EUROPA ESTE	141 (14,8%)	28 (22,8%)	
	ÁFRICA	86 (9%)	14 (11,4%)	
NUTRICIÓN (McLaren)	≥ 90%	246 (25,9%)	41 (33,3%)	0,23
	80% – 89%	348 (36,6%)	39 (31,7%)	
	70% – 79%	219 (23%)	30 (24,4%)	
	< 70%	138 (14,5%)	13 (10,6%)	
CD4	≥ 25%	741 (94,6%)	96 (95%)	0,55
	< 25%	42 (5,4%)	5 (5%)	
PARÁSITOS	SI	191 (20,1%)	27 (22%)	0,62
	NO	760 (79,9%)	96 (78%)	
CICATRIZ BCG	SI	739 (77,7%)	123 (88,6%)	0,005
	NO	212 (22,3%)	14 (11,4%)	

Tabla 20. Características de los grupos Mantoux < 10 mm vs Mantoux ≥ 10 mm.

N=1074 salvo en CD4 donde N=884.

PPD10	M < 10 mm	M ≥ 10 mm	p
EDAD MEDIA	3,4	4,75	<0,001
DESV. TÍPICA	3,27	4,03	
P25	1,08	1,33	
P50 (MEDIANA)	1,92	3,92	<0,001
P75	4,92	6,75	

Tabla 21. Edad en los grupos Mantoux < 10 mm vs Mantoux ≥ 10 mm. N=1074.

La Tabla 21 muestra la variable edad en el grupo de estudio PPD10. Los niños con un resultado de la lectura de Mantoux ≥ 10 mm fueron significativamente más jóvenes que aquellos que presentan una induración < 10 mm ($p < 0,001$).

En el estudio univariante, las dos variables que influyen de forma estadísticamente significativa en el resultado de la lectura de Mantoux son la edad y la presencia de la cicatriz de la BCG:

En el grupo PPD0 un 77,1% de los niños con una induración igual a 0 mm habían sido vacunados; el porcentaje asciende hasta el 89,2% de niños vacunados cuando existe cualquier grado de induración. En cuanto a la edad, los niños con un Mantoux igual a 0 mm son aproximadamente 6 meses más jóvenes que aquellos con un resultado mayor o igual a 1 mm.

En el grupo PPD10 los resultados fueron muy similares: un 77,7% de los niños con una induración menor de 10 mm fueron vacunados; frente a un 88,6% de niños con un Mantoux mayor o igual a 10 mm, que también recibieron la BCG. Igualmente, los niños con un Mantoux menor de 10 mm son más jóvenes que aquellos con un resultado superior, aunque en esta ocasión la diferencia de edad asciende hasta aproximadamente 2 años.

El resto de las variables, incluyendo estado de nutrición según índice de McLaren, estado inmunológico según porcentaje de linfocitos CD4, presencia de infestación por parásitos intestinales patógenos, área geográfica de procedencia, género y el hecho de ser adoptado o inmigrante, no modifican el resultado de la PT desde el punto de vista estadístico en ninguno de los grupos de estudio PPD0 y PPD10.

3.2. RELACIÓN ENTRE DISTINTOS GRUPOS DE EDAD, LA CICATRIZ DE LA VACUNA BCG Y EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX

Se decidió realizar un estudio univariante analizando diferentes cortes de edad. El objetivo fue averiguar si, con los años, se perdía o no la significación estadística encontrada entre los niños vacunados y no vacunados, y si las diferencias entre ambos grupos pueden o no ser atribuidas a la presencia de la cicatriz de la BCG. Se estudiaron los siguientes puntos de corte: 2, 3 y 4 años en ambos grupos de estudio (PPD0 y PPD10). Los datos se reflejan en las Tablas 22, 23, 24, 25, 26 y 27.

En la Tabla 22 se muestran los datos del grupo de estudio PPD0 diferenciando entre menores y mayores de 2 años. Los resultados muestran que los menores de 2 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 4,5 veces superior de presentar algún grado de induración en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados. El riesgo, si analizamos solo los mayores de 2 años, también existe, aunque es menor (OR=1,9). Los resultados son estadísticamente significativos en ambos grupos de edad.

EDAD	CICATRIZ	M = 0 mm	M ≥ 1 mm	OR	IC 95%	p
≤ 2	NO	92 (95,8%)	4 (4,2%)	4,5	1,6 – 12,7	0,002
	SI	382 (83,6%)	75 (16,4%)			
> 2	NO	116 (89,2%)	14 (10,8%)	1,9	1,05 – 3,5	0,032
	SI	317 (81,1%)	74 (18,9%)			

Tabla 22. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 2 años. N=1074.

En la Tabla 23 se muestran los datos del grupo de estudio PPD10 diferenciando entre menores y mayores de 2 años. Los resultados muestran que los menores de 2 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 5,1 veces superior de presentar una induración mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados. El riesgo, si analizamos solo los mayores de 2 años, también existe, aunque de nuevo es menor (OR=1,92). Los resultados son estadísticamente significativos en ambos grupos de edad.

EDAD	CICATRIZ	M < 10 mm	M ≥ 10 mm	OR	IC 95%	p
≤ 2	NO	94 (97,9%)	2 (2,1%)	5,1	1,2 – 21,5	0,013
	SI	412 (90,2%)	45 (9,8%)			
> 2	NO	118 (90,8%)	12 (9,2%)	1,92	1 – 3,7	0,046
	SI	327 (83,6%)	64 (16,4%)			

Tabla 23. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 2 años. N=1074.

En la Tabla 24 se muestran los datos del grupo de estudio PPD0 diferenciando entre menores y mayores de 3 años. Los resultados muestran que los menores de 3 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 4,5 veces superior de presentar algún grado de induración en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados, dato esperable ya que la población menor de 3 años contabiliza la menor de 2 años estudiada anteriormente. Sin embargo, al analizar el riesgo solo en los mayores de 3 años, el intervalo de confianza inferior de la OR se encuentra por debajo del valor 1, por lo que el resultado pierde significación estadística y la presencia de cicatriz no puede considerarse un factor de riesgo para presentar un resultado de la lectura de Mantoux mayor o igual a 1 mm.

EDAD	CICATRIZ	M = 0 mm	M ≥ 1 mm	OR	IC 95%	p
≤ 3	NO	121 (96%)	5 (4%)	4,5	1,8 – 11,3	0,001
	SI	458 (84,3%)	85 (15,7%)			
> 3	NO	87 (87%)	13 (13%)	1,8	0,93 – 3,4	0,077
	SI	241 (79%)	64 (21%)			

Tabla 24. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 3 años. N=1074.

En la Tabla 25 se muestran los datos del grupo de estudio PPD10 diferenciando entre menores y mayores de 3 años. Los resultados muestran que los menores de 3 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 4,5 veces superior de presentar una induración mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados, dato de nuevo esperable ya que la población menor de 3 años contabiliza también a la menor de 2 años estudiada anteriormente. Sin embargo, al analizar el riesgo solo en los mayores de 3 años, los datos son muy similares a la Tabla 24: el intervalo de confianza inferior de la OR se encuentra por debajo del valor 1, por lo que el resultado pierde significación estadística y la presencia de cicatriz no puede considerarse un factor de riesgo para presentar un resultado de la lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm.

EDAD	CICATRIZ	M < 10 mm	M ≥ 10 mm	OR	IC 95%	p
≤ 3	NO	123 (97,6%)	3 (2,4%)	4,5	1,4 – 14,7	0,006
	SI	489 (90,1%)	54 (9,9%)			
> 3	NO	89 (89%)	11 (11%)	1,8	0,89 – 3,5	0,098
	SI	250 (82%)	55 (18%)			

Tabla 25. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 3 años. N=1074.

En la Tabla 26 se muestran los datos del grupo de estudio PPD0 diferenciando entre menores y mayores de 4 años. Los resultados muestran que los menores de 4 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 4,2 veces superior de presentar algún grado de induración en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados, dato una vez más esperable ya que la población menor de 4 años incluye a la menor de 3 años estudiada anteriormente. Vuelve a suceder que al analizar el riesgo solo en los mayores de 4 años, el intervalo de confianza inferior de la OR se encuentra por debajo del valor 1, por lo que el resultado pierde incluso aún más significación estadística y la presencia de cicatriz tampoco puede considerarse un factor de riesgo para presentar un resultado de la lectura de Mantoux mayor o igual a 1 mm.

EDAD	CICATRIZ	M = 0 mm	M ≥ 1 mm	OR	IC 95%	p
≤ 4	NO	138 (95,8%)	6 (4,2%)	4,2	1,8 – 9,7	<0,001
	SI	507 (84,6%)	92 (15,4%)			
> 4	NO	70 (85,4%)	12 (14,6%)	1,7	0,88 – 3,4	0,11
	SI	192 (77,1%)	57 (22,9%)			

Tabla 26. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD0 en mayores y menores de 4 años. N=1074.

Finalmente, en la Tabla 27 se muestran los datos del grupo de estudio PPD10 diferenciando entre menores y mayores de 4 años. Los resultados muestran que los menores de 4 años, vacunados con BCG, presentan un riesgo 3,64 veces superior de presentar una induración mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux frente a los no vacunados, dato una vez más esperable ya que la población menor de 4 años incluye a los menores analizados anteriormente. Se repite el hallazgo al analizar el riesgo solo en los mayores de 4 años, el intervalo de confianza inferior de la OR se encuentra por debajo del valor 1, y la significación estadística de la OR presenta una $p=0,143$. En mayores de 4 años, la presencia de cicatriz tampoco puede considerarse un factor de riesgo para presentar un resultado de la lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm.

EDAD	CICATRIZ	M < 10 mm	M ≥ 10 mm	OR	IC 95%	p
≤ 4	NO	140 (97,2%)	4 (2,8%)	3,64	1,35 – 9,9	0,005
	SI	538 (89,8%)	61 (10,2%)			
> 4	NO	72 (87,8%)	10 (12,2%)	1,58	0,84 – 2,5	0,143
	SI	201 (80,7%)	48 (19,3%)			

Tabla 27. Relación entre cicatriz de la BCG y PPD10 en mayores y menores de 4 años. N=1074.

En resumen, al estratificar, según diferentes cortes de edad, el estudio univariante para analizar el efecto de la BCG sobre el resultado de la lectura de Mantoux, las diferencias significativas encontradas entre los niños vacunados y no vacunados con BCG desaparecen a partir de los 3 años de vida. Se analizaron también puntos de corte por encima de los 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años; los datos fueron similares, con una pérdida de significación estadística incluso mayor.

En los menores de 3 años el riesgo de un resultado positivo en la PT es mayor en los vacunados con BCG que en los no vacunados.

3.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un estudio multivariante sobre el grupo PPD10. Los datos obtenidos refuerzan los hallazgos descritos en el apartado anterior. Las únicas variables que modificaron el resultado de la lectura de Mantoux fueron la edad y la presencia de cicatriz de la BCG.

Al analizar el total de la muestra, la edad supone una OR anual de 1,11 (IC 95% 1,06 – 1,16) para un resultado positivo de la PT, mientras que la presencia de la cicatriz supone una OR de 2,35 (IC 95% 1,32 – 4,21). Estos datos, a pesar de presentar significación estadística, supondrían que cualquier niño vacunado al nacimiento con BCG tendría para el resto de su vida un riesgo 2,35 veces mayor de presentar un resultado positivo en la PT. Obviamente dicha conclusión tuvo que ser reanalizada dado que no es coherente con los hallazgos publicados en la literatura médica sobre el efecto de la BCG sobre la PT, según los cuales parece existir un consenso internacional en obviar el antecedente de la vacunación con BCG cuando han pasado más de 10-15 años tras su administración.

Se decidió nuevamente estratificar la muestra por edades, analizando sólo los mayores de 1 año, 2 años, 3 años, y así sucesivamente hasta los mayores de 10 años. En la Tabla 28 y en las Figuras 9, 10 y 11 se muestran los resultados obtenidos.

MUESTRA	N	OR EDAD	IC 95%	p	OR BCG	IC 95%	p
TODOS	1074	1.11	1.06 – 1.16	<0,001	2.35	1.32 – 4.21	0,004
> 1 AÑO	844	1.11	1.05 – 1.17	<0,001	2.41	1.29 – 4.53	0,006
> 2 AÑOS	521	1.09	1.02 – 1.17	0,017	1.89	0.98 – 3.63	0,057
> 3 AÑOS	405	1.08	1.01 – 1.15	0,042	1.75	0.88 – 3.5	0,113
> 4 AÑOS	331	1.07	1 – 1.14	0,049	1.7	0.82 – 3.54	0,157
> 5 AÑOS	268	1.09	1.01 – 1.23	0,049	1.46	0.64 – 3.34	0,368
> 6 AÑOS	215	1.09	1.01 – 1.26	0,048	1.5	0.65 – 3.81	0,25
> 7 AÑOS	170	1.24	1.03 – 1.49	0,025	1.39	0.48 – 4.01	0,546
> 8 AÑOS	126	1.31	1.02 – 1.69	0,032	1.4	0.42 – 4.68	0,583
> 9 AÑOS	102	1.38	1 – 1.89	0,04	1.55	0.46 – 5.81	0,398
> 10 AÑOS	77	1.73	1.12 – 2.67	0,013	1.7	0.47 – 7.11	0,274

Tabla 28. Estudio multivariante entre cicatriz de la BCG y PPD10. Resultados totales y estratificados según edad

La Tabla 28 muestra como la variable edad supone siempre un factor de riesgo independiente para un resultado de la lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm, con unos valores significativos ($p < 0,05$). De hecho, a mayor edad, mayor es el riesgo, sobre todo a partir de los 7 años, momento en el que la OR pasa de 1,09 a 1,24. Estos hallazgos se mantienen a pesar de que el número total de niños incluidos en cada rango de edad es cada vez es menor, sin que ello influya en los intervalos de confianza al 95% de la OR.

Sin embargo, al analizar solo la población de niños mayores de 3 años (y posteriores), los resultados obtenidos son similares al estudio univariante estratificado por edades. Se pierde la significación estadística y el valor inferior del intervalo de confianza al 95% de la OR se encuentra por debajo del valor 1. Nuevamente no puede considerarse que la presencia de la cicatriz de la BCG constituya un factor de riesgo para un resultado mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux a partir de los 3 años. De hacerlo, estaríamos considerando un resultado positivo de la PT como efecto post-vacunal en un porcentaje de niños que en realidad tendrían una lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm debida a una exposición al bacilo tuberculoso, y que habrían desarrollado una ITBL. El factor de riesgo que supondría la vacunación previa con BCG es además menor según se aumenta el punto de corte de la edad.

Incluso en los mayores de 2 años, el riesgo que supone la presencia de la cicatriz de la BCG pierde significación estadística, aunque los valores se encuentran en el límite de dicha significación (OR=1,89 con IC 95% 0,98 – 3,63; $p=0,057$), por lo que se decidió seguir considerando 3 años como la edad a partir de la cual el antecedente de vacunación con BCG debería ser obviado en cualquier caso.

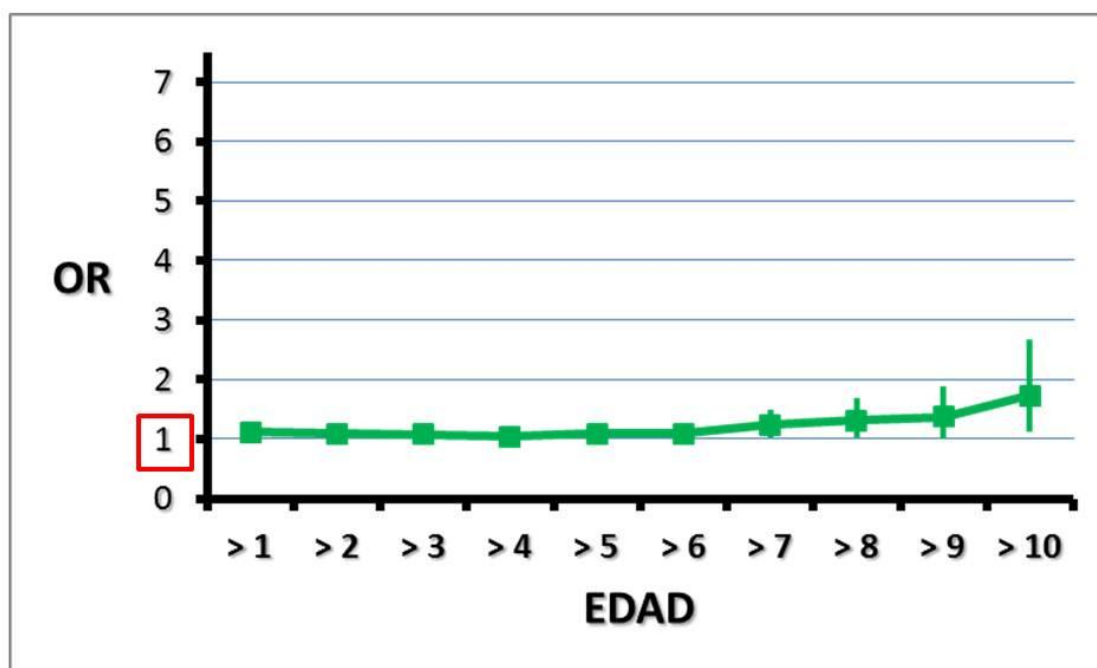


Figura 9. Estudio multivariante. Efecto de la edad sobre PPD10. Resultados estratificados según edad

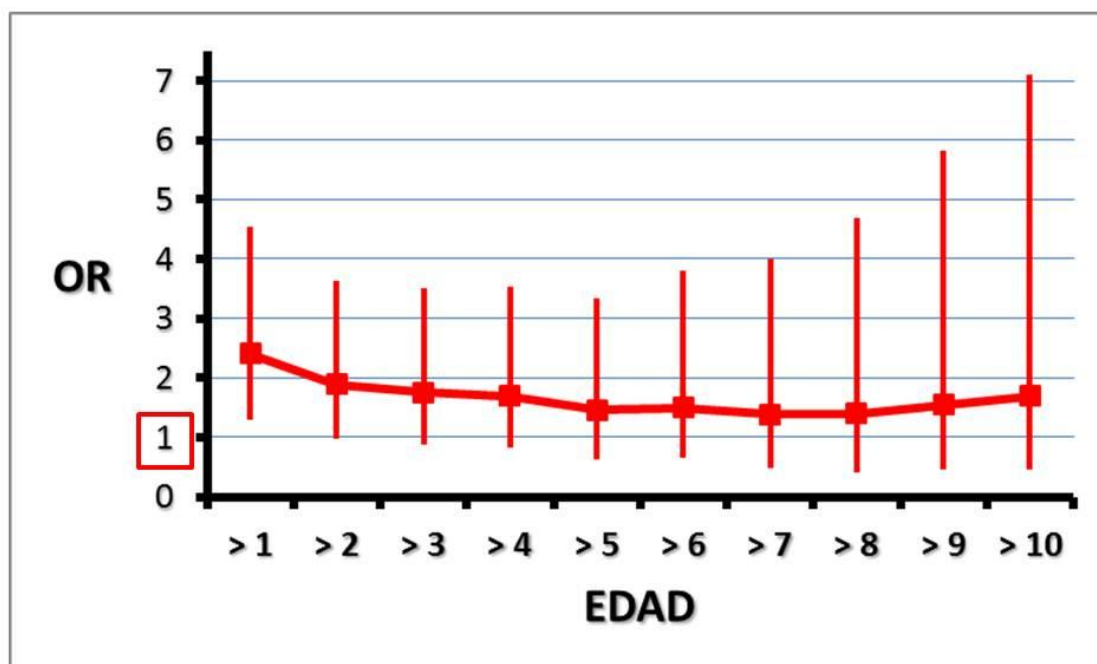


Figura 10. Estudio multivariante. Efecto de la BCG sobre PPD10. Resultados estratificados según edad

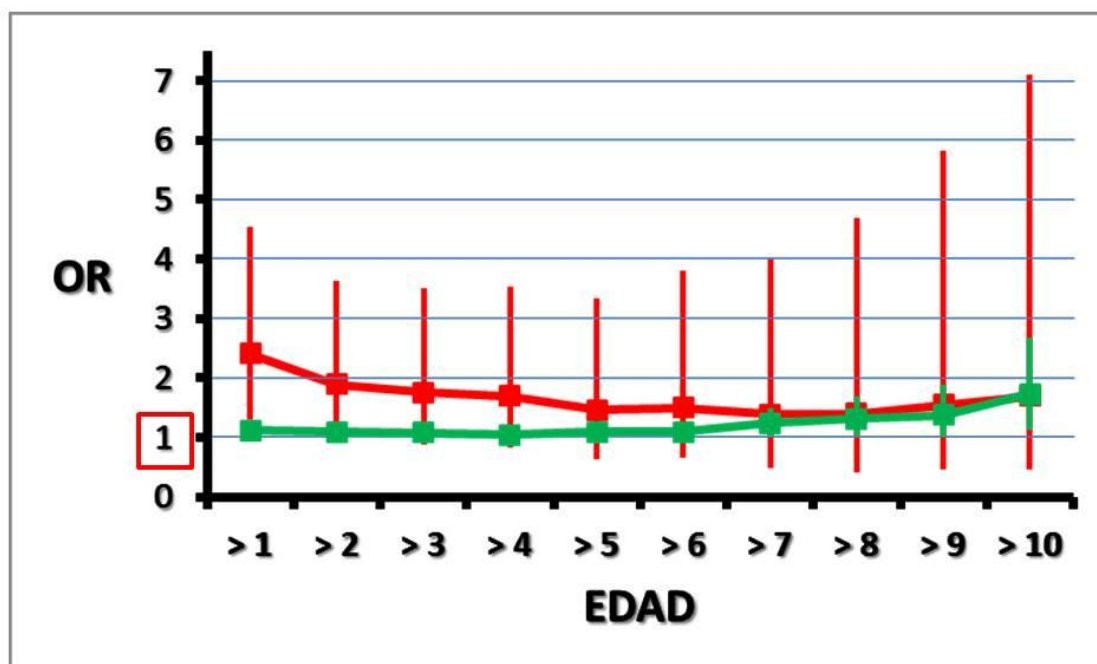


Figura 11. Superposición de las Figuras 9 y 10.

En resumen, al igual que en el estudio univariante, el riesgo de un resultado positivo en la PT debido a la edad se mantiene prácticamente constante durante los primeros años de vida, aumentando posteriormente y de forma progresiva a partir de los 7 años. Sin embargo, el riesgo de un falso positivo provocado por el antecedente de vacunación con BCG pierde significación estadística a partir de los 3 años, con un intervalo de confianza del 95% de la OR que desciende por debajo del valor 1.

V. DISCUSIÓN

La ciencia es caprichosa. En 1921, Albert Calmette y Camille Guérin desarrollaron la primera y única vacuna conocida hasta la actualidad para prevenir la infección por *MTB*. El paso de los años terminó demostrando que, quizás algunos individuos tengan mucho que agradecer a ambos investigadores franceses, al haber evitado una meningitis TB durante el periodo neonatal, pero la Comunidad Científica aún no se ha pronunciado sobre cuál es el verdadero reconocimiento que se debe otorgar a la vacuna BCG. En el Siglo XXI, la variabilidad de su eficacia es tal que algunos países recomiendan su utilización, otros la desaconsejan e incluso otros, como el nuestro, no han tomado una decisión unánime en toda la nación, dejando a algunos niños con la vacuna y a otros sin ella. El loable intento de ambos investigadores de erradicar la enfermedad tuberculosa ha terminado dividiendo a los científicos en defensores o detractores de la vacuna, con un creciente número de profesionales sanitarios que, finalmente, muestran indiferencia frente a su uso.

Pero la controversia no termina aquí; el uso de la BCG puede alterar el resultado de la PT, prueba que hasta la fecha continúa siendo el método más útil para el diagnóstico y la clasificación en estadios de la infección por *MTB*^{7,53}. Aunque en los países desarrollados se investigan en la actualidad nuevas pruebas diagnósticas como QuantiFERON®-Gold-In tube o T-SPOT.TB®, sus resultados no permiten sustituir a la PT como método diagnóstico. Además, es muy probable que los nuevos métodos tarden aún muchos años en llegar a los países en vías de desarrollo, donde en la mayoría de los casos se sigue administrando la vacuna BCG.

No existe acuerdo científico en los beneficios de la administración sistemática de la BCG para prevenir la infección TB, ni tampoco existe consenso en la modificación que la vacuna puede provocar sobre la lectura de Mantoux. En el presente estudio se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el efecto de la BCG en la PT, y se ha analizado el resultado de la lectura de Mantoux en un amplio grupo de niños, vacunados y no vacunados con BCG, y procedentes de varios continentes. El objetivo principal del presente estudio fue evaluar los resultados de la PT en una población de niños adoptados e inmigrantes, procedentes de diversas áreas geográficas, en su mayoría endémicas para tuberculosis, vacunados y no vacunados con BCG y sin contacto conocido con *MTB*; comprobar si el antecedente de la vacunación podría obviarse en estos casos y analizar la relevancia clínica del posible efecto de la BCG sobre la PT. El último documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico de TB en la edad pediátrica⁷ concluye que debe considerarse como positiva cualquier induración mayor o igual a 10 mm en la lectura de Mantoux, obviando siempre los antecedentes de vacunación con BCG, aunque en casos sin factores de riesgo, contactos de baja prioridad y/o vacunados con BCG, recomienda la realización de las nuevas técnicas IGRA para aumentar la especificidad de la PT.

Los objetivos secundarios de nuestro estudio fueron relacionar los resultados de la PT con la zona geográfica de procedencia, el estado de nutrición, el estado inmunológico según el porcentaje de linfocitos CD4 y la parasitación intestinal, y valorar la concordancia entre los certificados de vacunación aportados y la presencia de la cicatriz de la BCG.

1. CONCORDANCIA ENTRE LOS DOCUMENTOS DE VACUNACIÓN APORTADOS Y LA PRESENCIA DE LA CICATRIZ DE LA VACUNA BCG

Al estudiar la validez de los certificados de inmunización con respecto a la vacuna de la BCG, se tuvieron en cuenta los criterios que deben reunir dichos documentos para poder ser considerados como válidos según la AAP⁸⁹ y el ACIP⁹⁰. De este modo, se consideraron como válidos aquellos certificados que indicaban las dosis registradas con fecha y tipo de vacuna, administradas a las edades e intervalos apropiados y en un documento correcto, aunque este fuera manuscrito.

Según estos criterios, el 72% de los niños de nuestra serie aportaron un certificado válido. Estos porcentajes variaron en función de la zona geográfica de procedencia. Así, el 94% de los niños procedentes de China aportaron un documento válido, frente al 79% de los que llegaron de Europa del Este, el 71% de India y Nepal, el 54% de Latinoamérica y sólo un 21% de los procedentes de África. Los porcentajes de disponibilidad de dicho documento en nuestro estudio son mayores que los publicados en trabajos previos sobre niños adoptados e inmigrantes^{47,93}. Es probable que este hecho se relacione con la mejoría progresiva de las condiciones generales de los niños en los orfanatos, sobre todo en China, país de donde proceden la mayor parte de los niños de nuestra serie, y también con un mayor control de los certificados vacunales antes de la llegada a nuestro país.

En nuestro estudio hemos relacionado todos los documentos considerados como válidos con la existencia de la cicatriz de la BCG, hallazgo presente en más del 99% de los niños vacunados con la BCG¹⁰⁻¹³.

Entre todos los niños que presentaron un documento de vacunación válido referido a la BCG, existió concordancia con la presencia de la cicatriz en un 89% de los procedentes de China y América Latina, un 87% de los niños procedentes de Europa del Este, un 85% de África y un 80% de India y Nepal. Analizando toda la muestra, esta concordancia fue del 87%, por lo que nuestro estudio refleja que un 13% de los niños adoptados o inmigrantes que llegan a nuestro país con un documento de vacunación válido con respecto a la BCG, en realidad no tienen puesta la vacuna, o al menos no tienen la cicatriz que en el 99% de los casos aparece tras su administración.

Por otro lado, entre todos aquellos niños que no presentaron ningún documento de vacunación, o bien este fue considerado como no válido con respecto a la BCG, se encontró presencia de la cicatriz en la mayoría de los niños: un 69% de los procedentes de América Latina, un 66% de China, un 63% de India y Nepal, un 62% de Europa del Este y un 52,5% de África. Analizando toda la muestra se evidenció cicatriz de la BCG en niños sin certificado vacunal, o bien con un documento no válido, en un 63% de los casos.

En resumen, nuestros datos muestran que el 11-20% de los niños inmigrantes o procedentes de adopción internacional que

presentan un certificado válido de administración de la BCG, en realidad no están vacunados. Sin embargo, más de la mitad de los niños que no aportan ningún documento vacunal, o bien estos son considerados como no válidos, sí presentan cicatriz de la BCG. Creemos importante que este hallazgo sea tenido en cuenta al valorar a estos pacientes en las consultas de niños inmigrantes y procedentes de adopción internacional. Con los datos presentes en nuestro estudio, consideramos que solo debe tenerse en cuenta la presencia de la cicatriz de la BCG en la exploración física, no la validez de los certificados de vacunación aportados.

Las publicaciones que relacionan la validez de los certificados de vacunación y la presencia de la cicatriz de la BCG son escasas. Consideramos que es importante seguir profundizando en este aspecto en posteriores estudios.

2. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX, EL PAÍS DE ORIGEN Y LA FORMA DE LLEGADA A NUESTRO PAÍS

La mayoría de los artículos publicados que han estudiado el posible efecto de la BCG sobre los resultados de la PT analizaron los datos de niños procedentes de un solo país, tal y como se reflejó en la introducción en la Tabla 1.

En nuestro estudio se analizan los datos de 1074 niños procedentes de 31 países, con diferentes tasas de endemia de TB y con edades muy diferentes a su llegada a España. La mayoría de los niños procedentes de China fueron adoptados menores de 2 años mientras que la mayoría de los inmigrantes procedentes de Latinoamérica fueron mayores de 2 años. El análisis estadístico reveló que la edad influye en el resultado del Mantoux. Sin embargo, al analizar los grupos de estudio PPD0 y PPD10 no se encontraron diferencias significativas entre las 5 áreas geográficas ($p=0,33$ en PPD0 y $p=0,40$ en PPD10), ni tampoco entre los niños adoptados e inmigrantes ($p=0,90$ en PPD0 y $p=0,86$ en PPD10). Nuestros resultados reflejan que el riesgo de que la PT sea positiva no se ve modificado por el país de procedencia, por lo que un niño chino tendría el mismo riesgo que uno procedente de América Latina. Tampoco se modifica el riesgo por el hecho de que un niño fuera adoptado o inmigrante.

Existen algunas diferencias entre nuestros hallazgos y los encontrados por un estudio canadiense que en 2007 analizó a 670 niños

adoptados e inmigrantes. Según Fortin et al⁷⁴, los factores de riesgo para un resultado positivo de la PT fueron la vacunación previa con BCG y la mayor edad de los niños a su llegada a Canadá. Los autores sí encontraron diferencias estadísticas entre los niños inmigrantes y adoptados, y concluyen que el mayor porcentaje de PT positivas entre los inmigrantes podría estar en relación con la mayor edad de los primeros a su llegada al país de acogida. Con un mayor número de niños estudiados y un mayor número de países de procedencia analizados, nosotros sólo encontramos dos variables que pueden modificar el resultado de la PT: la edad y el antecedente de vacunación con BCG, con independencia del país de origen y el hecho de ser adoptado o inmigrante. Que un adolescente tiene mayor probabilidad de contacto con el bacilo de Koch que un lactante es indudable, pero la variable que aumenta la probabilidad de un resultado positivo en la PT, según nuestra experiencia, es la edad, no el hecho de ser inmigrante o adoptado.

3. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX Y EL ESTADO NUTRICIONAL

La mayoría de los documentos de consenso sobre la interpretación de la PT coinciden en que la malnutrición puede ocasionar un estado de inmunodepresión, y por tanto ser causa de un falso negativo al valorar la lectura de Mantoux^{52,53}. El último documento de consenso de la SEIP sobre diagnóstico de la TB en edad pediátrica habla sólo de comorbilidad, sin especificar la malnutrición⁷. Los estudios publicados al respecto vuelven a mostrar resultados contradictorios.

La mayoría de los artículos anteriores a 1980 describen que los niños malnutridos presentan un menor porcentaje de resultados positivos en la PT frente a niños con una nutrición normal. En 1968, se analizaron 51 niños con malnutrición severa y hallazgos compatibles con TB activa en la radiografía de tórax⁹⁴. De ellos, sólo 18 (35%) tuvieron una lectura de Mantoux mayor de 10 mm. Catorce años después, otro estudio comprobó la respuesta a la vacuna BCG en 261 niños de India⁹⁵ con diferentes grados de nutrición, mediante la realización de una PT 6 meses después de la inmunización. No existieron diferencias en la lectura de Mantoux en grados leves de desnutrición pero sí en los niños con malnutrición severa, de tipo kwashiorkor.

Existen también publicaciones recientes que consideran la malnutrición como un factor dependiente del huésped que puede ocasionar un falso negativo en la PT. En 2005, Pelly et al⁹⁶ describieron en Perú una serie de 212 adultos; aquellos con malnutrición proteica presentaron un menor porcentaje de PT positiva. En 2010, un estudio sobre 97 niños nigerianos⁹⁷ señaló que los infectados por el VIH-1 y los desnutridos presentaron una asociación significativa con un resultado negativo de la PT, por lo que los autores consideran que en estos casos la lectura de Mantoux es poco fiable para diagnosticar la TB.

Sin embargo, la mayoría de las publicaciones posteriores a 1990, basadas además en un mayor número de niños que los estudios expuestos anteriormente, ponen en duda esta relación clásica entre la malnutrición y el resultado negativo de la PT. En 1995, Verma et al⁹⁸ analizaron 464 neonatos indios vacunados con BCG al nacimiento; 240 de ellos presentaron bajo peso al nacer. Se realizaron PT a los 3, a los 6 y a los 36 meses de vida, y la media de las induraciones no fue menor en los niños con peor estado de nutrición, si bien los autores refieren que ningún niño presentó malnutrición severa. Cuatro años después, un estudio evaluó a un grupo de 274 niños filipinos⁹⁹, 205 expuestos a familiares con TB y 79 no expuestos. La malnutrición (medida por percentiles según tablas nacionales) empeoró la evolución clínica de los niños que presentaron enfermedad TB, pero no modificó los resultados de la lectura de Mantoux. Por último, un estudio reciente realizado en India¹⁰⁰ examinó 3355 niños escolarizados con edades entre 5 y 8 años. Para definir el estado de nutrición se utilizaron curvas de peso, talla e índice de masa corporal de la OMS. Entre un 15 y un 30% de los niños presentaron grados de desnutrición moderados o severos. No se

encontraron diferencias significativas en los resultados de la PT en función del estado de nutrición.

En nuestra serie se valoró el estado de nutrición según el índice de McLaren⁹¹. De todos los niños cuya induración en la lectura de Mantoux fue igual a 0 mm, un 26% presentaron un estado de nutrición normal, un 36% desnutrición leve, un 23% desnutrición moderada y un 15% desnutrición severa. Estos porcentajes fueron similares entre los niños con cualquier grado de induración (grupo PPD0 positivo, $p=0,36$) y entre aquellos con una induración mayor o igual a 10 mm (grupo PPD10 positivo, $p=0,23$). Al igual que en el estudio de Chadka et al¹⁰⁰, en nuestra serie de 1074 niños procedentes de varias regiones geográficas el estado de nutrición (valorado según el índice de McLaren) no modificó los resultados de la PT.

4. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX Y LA INFESTACIÓN INTESTINAL POR PARÁSITOS

Al igual que en el caso de la malnutrición, la mayoría de los documentos de consenso sobre la interpretación de la PT coinciden en que cualquier infestación intestinal por parásitos puede ser causa de un falso negativo al valorar la lectura de Mantoux, sobre todo si la parasitosis existió durante los 2 meses previos a la realización de la PT^{52,53}. Igualmente, el último documento de consenso de la SEIP sobre diagnóstico de la TB en edad pediátrica habla sólo de comorbilidad, sin especificar la parasitación intestinal⁷. Los estudios publicados al respecto muestran, una vez más, resultados contradictorios.

Y de nuevo, son las publicaciones más antiguas las que afirman con mayor rotundidad la relación existente entre los falsos negativos de la PT y la parasitación intestinal. Buck et al¹⁰¹ describieron en 1978 la interacción existente entre la presencia de diferentes parásitos y la capacidad diagnóstica de varios test inmunológicos. Refieren varios estudios previos que demuestran la asociación entre la oncocercosis y la anergia cutánea frente a la PT. Aunque no especifican ningún parásito en concreto, razonan que las infestaciones intestinales provocan malnutrición y esta, a su vez, es causa de falsos negativos en test diagnósticos basados en reacciones inmunológicas, como por ejemplo la PT. En 2000, en una serie de 190 adultos etíopes e israelíes¹⁰², un estudio demostró que la helmintiasis crónica causa una activación persistente del sistema inmunológico. Esta situación termina

generando una anergia que falsea los resultados de los test diagnósticos basados en la hipersensibilidad retardada, como en el caso de la PT. Un año más tarde, Elias et al¹⁰³ añadieron que estos hallazgos podrían explicar, al menos en parte, la escasa eficacia de la BCG frente a la infección por *MTB* en aquellas áreas geográficas con alta endemia de helmintiasis. Un estudio reciente publicado en 2009, realizado sobre 96 adultos egipcios¹⁰⁴, concluye que la infestación por helmintos se asoció a un menor tamaño medio de induración en la lectura de Mantoux, frente a individuos no infestados (10,89 mm frente a 8,65 mm, $p < 0.05$).

Una vez más, publicaciones más recientes sobre estudios con un mayor número de sujetos ponen en duda que las infestaciones intestinales puedan modificar los resultados de la PT. En 2003, se estudiaron 944 niños ecuatorianos¹⁰⁵ entre 8 y 14 años. La prevalencia de niños infestados fue muy elevada (70%), la mayoría por *Trichuris trichiura* (52%) y *Ascaris lumbricoides* (52%). No existieron diferencias significativas en los resultados de la PT entre los niños infestados y los no infestados. En el estudio anteriormente citado sobre 212 adultos peruanos⁹⁶, tampoco se demostró ninguna relación entre la parasitación intestinal y los resultados de la lectura de Mantoux. En 2006, Lipner et al¹⁰⁶ publicaron un estudio sobre 5096 sujetos nacidos en India, con edades comprendidas entre 6 y 65 años. En un 32% de los casos las muestras de heces revelaron algún tipo de infestación por helmintos, en un 9% se detectaron antígenos positivos de filarias y un 54% presentó una PT positiva. Ninguno de los parásitos estudiados se asoció a un mayor porcentaje de PT negativa, por lo que los autores concluyen que la infestación por helmintos no influye de forma

significativa en la respuesta de hipersensibilidad retardada a la tuberculina. Tres años después, un laboratorio de Parasitología de Brasil¹⁰⁷ investigó la existencia de parásitos intestinales en 327 enfermos tuberculosos. Un 20% presentó algún tipo de infestación, pero nuevamente no existieron diferencias significativas en el resultado de la PT entre los infestados y no infestados. Concluyen que la respuesta celular frente a la TB no se vio afectada por la presencia de parásitos, y añaden que la evolución de la enfermedad tampoco fue peor en los pacientes en los que se evidenció algún tipo de infestación. Finalmente, en 2010 Zevallos et al¹⁰⁸ estudiaron a 195 indígenas peruanos procedentes de una región cercana al Amazonas. Los estudios de heces al microscopio mostraron helmintos en el 98% de los sujetos, con co-infestaciones en el 24%. Los resultados de la PT no se modificaron ni por la concentración de huevos de parásitos en las heces, ni por el tipo de parásito aislado, ni por la presencia de co-infestaciones, ni por el tratamiento con albendazol, fuera este efectivo o no.

En nuestra serie se documentó parasitación intestinal en el 20% de los niños (de los que un 18% presentaron co-parasitación). *Giardia lamblia* fue el parásito más frecuente. En el grupo PPD0, un 20% de los niños con un resultado de Mantoux igual a 0 mm estaban infestados por algún tipo de parásito en el momento de la realización de la PT, frente a un 24% de los niños infestados que presentaron una lectura de Mantoux mayor o igual a 1 mm. En el grupo PPD10 los porcentajes son aún más parecidos: entre los niños infestados, un 20% presentó una PT negativa (Mantoux inferior a 10 mm) frente a un 22% en los que la PT fue positiva. En ninguno de los dos grupos de estudio existieron diferencias

significativas ($p=0,20$ en PPD0 y $p=0,62$ en PPD10). Los resultados de nuestra serie vuelven a coincidir con los obtenidos en las publicaciones más recientes, en los que se afirma que la parasitación intestinal no debe ser considerada como una de las posibles causas de un falso resultado negativo en la PT.

Para finalizar, debe ser comentado un estudio reciente realizado en Bangladesh¹⁰⁹ sobre 302 adolescentes entre 11 y 15 años. Un 31% presentó malnutrición y en un 47%, de 251 menores en los que se estudiaron muestras de heces, se aislaron parásitos intestinales. Ninguno había estado expuesto previamente a TB y en todos se realizó un screening de TB mediante PT y QuantiFERON®-Gold-In tube. Los autores concluyen que la presencia de helmintos y la malnutrición se asociaron de forma significativa a un mayor número de resultados indeterminados en la técnica IGRA, pero no modificaron los resultados de la PT.

5. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX Y EL ESTADO INMUNOLÓGICO SEGÚN EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4

La inmunosupresión, con independencia del motivo que la ocasione, puede ser causa de un falso negativo en la interpretación de la PT^{7,52,53}. La mayoría de los estudios que relacionan el valor porcentual o el número absoluto de linfocitos CD4 con el resultado de la lectura de Mantoux han sido efectuados en individuos infectados por el VIH. Son escasas las publicaciones que analizan otras causas de inmunosupresión, como por ejemplo enfermedades crónicas, neoplasias o tratamientos con fármacos inmunosupresores.

En 1988, un estudio realizado en Burkina Faso¹¹⁰ comparó 435 estudiantes sanos con 195 sujetos infectados por el VIH-1, con o sin enfermedad TB. El análisis de regresión logística mostró que no existía ningún tipo de correlación directa entre el tamaño de induración en la lectura de Mantoux y el valor absoluto de linfocitos CD4. Datos similares fueron publicados en 2005, al analizar una población de 80 adultos nigerianos¹¹¹ infectados por el VIH y con una baciloscopia positiva. En 2006, Basoglu et al¹¹² examinaron 44 pacientes con insuficiencia renal crónica. Los resultados de la PT no se vieron modificados por ninguna de las variables estudiadas, incluidas malnutrición, terapia inmunosupresora y número de linfocitos T circulantes. En 2009, se publicó un artículo que investigó a 15 sujetos infectados por VIH y a 23 no infectados, todos ellos sin enfermedad

TB, pero procedentes de una región alemana¹¹³ con alta incidencia de TB. Los autores concluyeron, al igual que los autores previos, que el tamaño de la induración de la lectura de Mantoux no se relaciona con el número total de linfocitos CD4 circulantes. Sí encontraron diferencias significativas al valorar los linfocitos CD45RO(+) y los linfocitos FoxP3(+)CD4(+).

En nuestra serie se analizó el estado inmunológico mediante subpoblaciones linfocitarias en 884 niños, ninguno de ellos infectado por el VIH, ni afectado por neoplasias o enfermedades crónicas (salvo malnutrición), ni en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Cuarenta y siete niños (5%) presentaron un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 25% y sólo 3 (0,3%) un valor porcentual inferior al 10%, hallazgo que se normalizó 3 meses después. Al igual que en los estudios reflejados anteriormente, tampoco se encontraron diferencias significativas en los grupos de estudio. De los niños con un resultado de Mantoux igual a 0 mm, el 5,5% presentaron un porcentaje de linfocitos CD4 inferior a 25%, frente a un 4% de los niños con algún mm de induración ($p=0,40$). Por otro lado, entre los niños con un resultado de Mantoux inferior a 10 mm, el 5% presentaron un porcentaje de linfocitos CD4 inferior a 25%, frente un 5% de los niños con una induración mayor o igual a 10 mm ($p=0,55$).

Aunque parece lógico pensar que cualquier estado de inmunosupresión celular debería influenciar en los resultados de un test basado en la hipersensibilidad retardada o de tipo 4, varios estudios, incluyendo nuestra serie, han demostrado que no existe una correlación directa entre los linfocitos CD4 y el resultado de la PT.

6. RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE LA LECTURA DE MANTOUX Y LA PRESENCIA DE LA CICATRIZ DE LA BCG

En el apartado de la introducción, la Tabla 1 refleja las conclusiones de los principales estudios que durante los últimos veinte años han analizado el posible efecto de la vacuna BCG sobre el resultado de la PT.

En el primer análisis univariante realizado en nuestro estudio se demuestra que solo dos variables influyen de forma estadísticamente significativa en el resultado de la lectura de Mantoux: la edad y la presencia de la cicatriz de la BCG. Los niños que presentan una PT positiva son significativamente mayores que aquellos en los que la induración es inferior a 10 mm. La diferencia de edad entre unos y otros es de aproximadamente 2 años. Por otra parte, un 78% de los niños con una PT negativa fueron vacunados, frente a un 89% de niños con un Mantoux mayor o igual a 10 mm, que también recibieron la BCG.

El resto de las variables, incluyendo estado de nutrición según índice de McLaren, estado inmunológico según porcentaje de linfocitos CD4, presencia de infestación por parásitos intestinales patógenos, área geográfica de procedencia, género y el hecho de ser adoptado o inmigrante, no modifican el resultado de la PT.

Al realizar un estudio univariante estratificado según diferentes cortes de edad, las diferencias significativas encontradas inicialmente entre los niños vacunados y no vacunados con BCG desaparecen a partir de los 3 años de vida. Se analizaron también puntos de corte por encima de los 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años; los datos fueron similares, con una pérdida de significación estadística incluso mayor. Sin embargo, en los niños menores de 3 años el riesgo de un resultado positivo en la PT es mayor en los vacunados con BCG frente a los no vacunados.

Se realizó también un estudio multivariante que confirmó los datos obtenidos en el análisis univariante. La variable edad se presenta como un factor de riesgo independiente para un resultado positivo de la PT; de hecho, el riesgo aumenta proporcionalmente con la edad, sobre todo a partir de los 7 años. La cicatriz de la BCG también actúa como factor de riesgo para una lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm. Sin embargo, al analizar solo la población de niños mayores de 3 años los datos estadísticos muestran que, a partir de dicha edad, no debe considerarse el antecedente de la vacunación con BCG al valorar el resultado positivo de la PT ya que, de hacerlo, se dejarían de diagnosticar y tratar niños con ITBL.

En resumen, los datos de nuestro estudio señalan que el riesgo de un resultado positivo en la PT debido a la edad se mantiene prácticamente constante durante los primeros años de vida, aumentando posteriormente y de forma progresiva. El riesgo de un falso positivo provocado por el antecedente de vacunación con BCG es real, pero pierde significación estadística a partir de los 3 años, edad a partir de la cual debería obviarse la vacuna al interpretar la PT.

La mayoría de los autores coinciden en que el efecto de la BCG sobre el resultado de la lectura de Mantoux desaparece con el paso de los años, especialmente tras 10 o más años de la administración de la vacuna^{60,70,75}. En aquellos países en los que se administra exclusivamente al nacimiento, el efecto post-vacunal de la BCG desaparece a partir de los 7 años⁶⁶, incluso a partir de los 4 años según un estudio realizado en Canadá sobre un número de niños similar al nuestro⁷².

En los países con endemia alta de TB, la mayoría de los estudios tienden a obviar el antecedente de la vacunación con BCG, considerando que la PT sigue siendo una prueba diagnóstica útil para el diagnóstico de la ITBL^{59,61,63,73}. Por el contrario, las publicaciones realizadas en países con baja endemia de TB exponen posturas más cautelosas, consideran un posible efecto post-vacunal y recomiendan la confirmación mediante las nuevas técnicas IGRA, sobre todo en los niños más pequeños^{7,9,78,81,82,87,88}.

Algunas publicaciones refieren que en menores de 2-5 años no existe suficiente evidencia para recomendar las técnicas IGRA; concluyen que la sensibilidad no está bien definida, por lo que en este rango de edad recomiendan, de momento, la realización de la PT^{84,85,114,115}. Se han publicado casos de meningitis TB en niños pequeños con PT negativa (como ocurre en el 50% de estos casos), pero con resultados también negativos o indeterminados de las nuevas técnicas basadas en IGRA. Los autores determinan que, con independencia de los resultados y los antecedentes de la BCG, debe

individualizarse cada caso clínico e iniciar terapia antituberculosa precoz ante la sospecha de cualquier meningitis TB¹¹⁶. Un estudio reciente realizado en Gambia⁸⁶, sobre 285 niños expuestos a TB, demostró que ni los resultados de la PT ni los de T-SPOT.TB® se vieron afectados por la vacuna BCG. Refieren que el rendimiento de la PT y de las técnicas IGRA es similar para el diagnóstico de la ITBL, y que la combinación de ambas técnicas incrementa un 10% la sensibilidad pero, al mismo tiempo, reduce la especificidad en un porcentaje similar, aumentando el número de falsos positivos.

Aunque no fue uno de los objetivos de nuestra tesis, creemos conveniente comentar el efecto booster de la PT en niños vacunados y cómo se debe interpretar. El último documento de consenso de la SEIP sobre diagnóstico de la TB en la edad pediátrica recomienda que, en caso de practicar una segunda PT pasados unos siete días desde la primera, si se pasa de una induración menor de 10 mm a una mayor o igual de 10 mm, se considere ITBL sólo si la segunda induración es mayor de 6 mm con respecto a la primera^{7,83}. Los CDC no recomiendan la realización de la PT en dos etapas¹¹⁷, mientras que otros autores consideran que debe ser una práctica habitual en los niños procedentes de adopción internacional, separadas 2-3 meses, debido al alto porcentaje de PT negativas que posteriormente se hacen positivas, y considerando que puede existir un periodo ventana¹¹⁸.

En nuestro estudio, el análisis estadístico señaló que las diferencias significativas encontradas entre los niños vacunados y no vacunados con BCG desaparecen a partir de los 3 años de vida. Sin

embargo en los menores de 3 años el riesgo de un resultado positivo en la PT es mayor en los vacunados.

No ha sido posible demostrar la hipótesis principal de nuestro trabajo, ya que no parece prudente obviar el antecedente de la vacunación con BCG en todos los casos. En menores de 3 años vacunados, sin contacto previo conocido con TB, con resultado positivo de la PT, y procedentes de países con baja endemia de TB, coincidimos con las recomendaciones publicadas durante los últimos años, en las que sería recomendable el uso de técnicas IGRA, como herramienta diagnóstica complementaria para diferenciar entre el posible efecto post-vacunal y la ITBL.

No obstante, esta situación es excepcional. Es precisamente en los países con baja endemia TB donde no suele estar indicada la administración sistemática de la vacuna BCG, por lo que no es frecuente que un pediatra se vea obligado a tener en cuenta este antecedente al interpretar la lectura de Mantoux, ni por tanto a plantearse la necesidad de utilizar una de las nuevas técnicas diagnósticas. Además todavía se está investigando cómo interpretar los datos de estas técnicas, que aún presentan resultados indeterminados.

La situación más frecuente es la contraria, plantear cómo debemos interpretar el resultado de la PT en un niño vacunado con BCG y procedente de, o residente en, una región con alta endemia de TB. Los resultados de nuestro estudio señalan que debería obviarse el antecedente de la vacuna en mayores de 3 años, y considerar una lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm como un resultado positivo,

realizando posteriormente pruebas de imagen para diferenciar entre una ITBL o una enfermedad TB e iniciando el tratamiento correspondiente. Parece además menos arriesgado tratar durante nueve meses con isoniacida, o durante tres meses con isoniacida y rifampicina, a un niño procedente de un país con alta endemia de TB, que plantear la posibilidad de un falso positivo y correr el riesgo de dejar evolucionar una infección TB sin tratamiento.

En los menores de 3 años nuestros datos estadísticos no pueden recomendar el olvido de la vacuna BCG, ya que se ha asociado a un aumento en el número de PT positivas de forma significativa. Si existe la posibilidad de utilizar las nuevas técnicas diagnósticas, debe realizarse un estudio mediante IGRA, ya que ha demostrado ser un procedimiento diagnóstico complementario a la PT. Si el resultado de los IGRA es negativo, sería prudente mantener una observación clínica sin iniciar tratamiento. Si el resultado de los IGRA es positivo, deberían realizarse pruebas complementarias y plantear el tratamiento correcto en función de los resultados. Si el resultado es indeterminado, o bien la técnica no está disponible, situación actual en los países en vías de desarrollo, con los datos disponibles en la actualidad y los mostrados en la presente tesis doctoral, sus autores recomiendan obviar el antecedente de la vacuna y considerar la PT como positiva. Es cierto que se podría estar tratando innecesariamente a niños sanos como consecuencia de falsos positivos de la PT, pero debe tenerse en cuenta precisamente que los menores de 3 años, sobre todo los menores de 2, son los que presentan no sólo mayor riesgo de desarrollar enfermedad TB, sino también formas más graves de la misma.

Como resumen final de la discusión, en el presente estudio se ha realizado un análisis exhaustivo de los artículos publicados durante los últimos 20 años con respecto a la interferencia que la vacuna BCG puede producir en la interpretación de la prueba de tuberculina en niños. Se trata de un tema ampliamente debatido, en el que no existe suficiente evidencia científica sobre la existencia de dicha interferencia ni sobre el tiempo de duración de la misma. Nuestro estudio aporta una amplia serie de niños procedentes de varias áreas geográficas endémicas para TB, compara niños vacunados y no vacunados y concluye que el efecto post-vacunal de la BCG sobre la prueba de tuberculina existe, pero solo debe ser tenido en cuenta en menores de 3 años, pudiendo obviar el antecedente de la vacunación en niños mayores de dicha edad. Nuestro estudio aporta un punto de corte de edad inferior a otros publicados, y especifica que ante un resultado positivo de la PT en niños mayores de 3 años, asintomáticos y con radiografía de tórax normal, debe ser diagnosticada y tratada una ITBL, con independencia de los antecedentes de vacunación con BCG.

VI. CONCLUSIONES

Los resultados anteriormente expuestos nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

1.- En los niños mayores de 3 años, el antecedente de vacunación con BCG no interfiere en los resultados de la prueba de tuberculina.

2.- En los niños menores de 3 años, el antecedente de vacunación con BCG representa un factor independiente de distorsión o interferencia que influye en el resultado positivo de la prueba de tuberculina, entendiendo como tal una lectura de Mantoux mayor o igual a 10 mm de induración.

3.- En áreas geográficas endémicas para tuberculosis, la edad es un factor de riesgo independiente para el resultado positivo de la prueba de tuberculina.

4.- El país de origen, el tipo de acogimiento, el estado de nutrición, la parasitación intestinal y el estado inmunológico según el porcentaje de CD4 no interfieren en el resultado de la prueba de tuberculina.

5.- Para la interpretación de la prueba de tuberculina en niños debe tenerse en cuenta la presencia de la cicatriz de la BCG en la exploración física, no la validez de los certificados de vacunación aportados.

RECOMENDACIÓN FINAL

En países con baja prevalencia de tuberculosis, ante la presencia de un Mantoux mayor o igual a 10 mm en un niño menor de 3 años, vacunado con BCG al nacimiento y sin contacto conocido con un enfermo tuberculoso, se recomienda el uso de técnicas IGRA, como herramienta diagnóstica complementaria para diferenciar entre la posible interferencia post-vacunal y una infección tuberculosa latente. En caso de no disponer de técnicas IGRA, o cuando los resultados de las mismas no sean concluyentes, se recomienda individualizar el diagnóstico y el tratamiento en cada paciente, teniendo en cuenta que un resultado positivo de la prueba tuberculina, en este caso en concreto, presenta una baja correlación con una infección tuberculosa real, y es probable que se trate de un efecto post-vacunal. En nuestro país, es la conducta que recomendaríamos por ejemplo en los niños nacidos en País Vasco, donde está establecida la vacunación sistemática con BCG.

En el caso de niños procedentes de países con alta endemia de tuberculosis, ante la presencia de un Mantoux mayor o igual a 10 mm en un menor de 3 años, vacunado con BCG al nacimiento y sin contacto conocido con enfermos tuberculoso, pueden utilizarse técnicas IGRA, aunque deberá individualizarse cada caso, teniendo en cuenta que un resultado positivo de la prueba tuberculina presenta una alta correlación con la infección tuberculosa. En caso de no disponer de las nuevas técnicas diagnósticas, o cuando los resultados de las mismas no sean concluyentes, se recomienda no tener en cuenta el antecedente de la vacunación, y establecer como diagnóstico una infección tuberculosa latente tras descartar la existencia de enfermedad tuberculosa.

En los niños mayores de 3 años se recomienda obviar siempre el antecedente de la vacunación con BCG.

Estas recomendaciones finales se resumen en la Tabla 29:

EDAD	ENDEMIAS DE TB EN PAÍS DE PROCEDENCIA	ACTITUD
MAYORES DE 3 AÑOS	Alta	Obviar BCG
MAYORES DE 3 AÑOS	Baja	Obviar BCG
MENORES DE 3 AÑOS	Alta	1º Valorar IGRA 2º Obviar BCG
MENORES DE 3 AÑOS	Baja	1º Valorar IGRA 2º Individualizar

Tabla 29. Recomendaciones finales para la interpretación del Mantoux en niños vacunados con BCG.

Actitud a seguir tras una induración mayor o igual a 10 mm.

VII. ANEXO

ANEXO 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio sobre la interpretación de la prueba de tuberculina (Mantoux) en niños vacunados con BCG (bacilo de Calmette-Guérin).

El Dr/Dra.....me ha explicado la naturaleza y el propósito del estudio en el que se nos ha propuesto que participe nuestro hijo/hija. He podido hacer preguntas, que me han sido satisfactoriamente respondidas. Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria, pudiendo abandonarlo en cualquier momento sin que ello repercuta en los cuidados médicos administrados a mi hijo/hija.

Se me ha explicado que la información que contenga la identidad de mi hijo/hija no será divulgada.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/hija participe en el estudio arriba mencionado.

Nombre y apellidos del paciente:.....

Nombre y apellidos del tutor o representante legal del paciente.....

Firma del tutor..... Fecha:.....

Firma del adolescente (en caso ser mayor de 12 años).....

He explicado de forma íntegra al paciente/tutor legal descritos arriba todo lo concerniente al presente estudio.

Firma del investigador.....Fecha.....

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. WHO Report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html [consultado en noviembre de 2011].
2. Piñeiro Pérez R, Mellado Peña MJ, Cilleruelo Ortega MJ, García Hortelano M, Villota Arrieta J, Martín Fontelos P. Exposición a tuberculosis multirresistente: estudio y seguimiento de nueve niños. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 490-5.
3. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D en representación del Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 447-58.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009. Epidemiology. Strategy. Financing. WHO/HTM/TB/2009.411. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2009/en/> [consultado en noviembre de 2011].
5. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children. A three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:648-51.
6. World Health Organization. Guidance for nacional tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006. WHO/HTM/TB/2006.371. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2006/en/> [consultado en noviembre de 2011].

7. Moreno Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010. 72: 283.e1-283.e14.
8. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Jiménez Fuentes MA, Milá Augé C, Solsona Peiro J, de Souza-Galvao ML, et al. La vacuna BCG: la controversia continua. *Vacunas*. 2003; 04: 95-101.
9. Lalvani A, Sridhar S. BCG vaccination: 90 years on and still so much to learn... *Thorax*. 2010; 65: 1036-8.
10. Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, et al. A prospective study of bacillus Calmette-Guérin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Peru. *Pediatrics*. 2003; 112: e298.
11. Garly ML, Martins CL, Balé C, Aliu Baldé M, Hedegaard KL, Gustafson P, et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine*. 2003; 21: 2782-90.
12. Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Yavatmal District, India. *Public Health* 2005; 119:209-16.
13. Fjällbrant H, Ridell M, Larsson LO. BCG scar and tuberculin reactivity in children and adults. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 387-92.

14. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96: 29-35.
15. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005; 366: 1290-5.
16. Sarhan MA. Tuberculosis vaccine. *Saudi Med J*. 2010; 31: 9-13.
17. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ*. 1977; 2: 293-5.
18. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG in the southern United States. *Am Rev Resp Dis*. 1966; 93: 171-83.
19. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res*. 1979; 70: 349-63.
20. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. WHO/V&B/99.23.2003.
21. Alcaide J, Altet MN, Salleras L. Vacuna BCG En: L Salleras, ed. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Ed. Masson 2003; p. 529-74.
22. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007; 82: 193-6.

23. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomized controlled studies. *Lancet*. 2002; 359: 1393–401.
24. Rook GAW, Dheda K, Zumla A. Do successful tuberculosis vaccines need to be immunoregulatory rather than merely Th1-boosting? *Vaccine*. 2005; 23: 2115–20.
25. Haile M, Källénus G. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18: 211-5.
26. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104: 5596-601.
27. Salo EP. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill*. 2006; 11:18-20.
28. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24:538-41.
29. Pérez-Trallero A. Tuberculosis. España es diferente y el olvido de la BCG. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64; 1-4.
30. Zwerling A, Behr Ma, Verma A, Brewer TF, Menzies D, et al. (2011) The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. *PLoS Med* 8 (3): e1001012.doi:10.1371/journal.pmed.2001012.
31. Miret-Cuadras P, Pina-Gutierrez JM, Juncosa S. Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tuber Lung Dis*. 1996; 77: 52-8.

32. Brantsaeter AB, Romanus V, Andersen PH, Heldal E. Evidence of protective effect of BCG vaccination in persons at low risk of tuberculosis in Nordic countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 440-5.
33. Martínez Roig A, Moraga Llop FA. Reacciones adversas de la vacuna BCG. *Vacunas.* 2008; 9:170-3.
34. Salinas Sanz JA, Fernández de Miguel S, Sánchez-Granados JM, González Tomé MI, Belda Hofheinz S, Ramos Amador JT. Linfadenitis supurada como complicación de la vacuna de bacilo de Calmette-Guérin (BCG). *An Pediatr (Barc).* 2003; 58:507-8.
35. Cobas Paz A, García Tejedor JL, González Piñeiro A, Fernández-Villar A. Tuberculosis miliar por BCG en un paciente asintomático: ¿afectación inicial o una entidad no descrita? *Arch Bronconeumol.* 2010; 46: 394-5.
36. Allue X. Adopciones transnacionales. Cuestiones éticas y médicas. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 21-4.
37. Palmero S, Segura F. La adopción internacional, un fenómeno en expansión. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 201.
38. Cilleruelo MJ, de Ory F, Ruíz-Contreras J, González-González R, Mellado MJ, García-Hortelano M, et al. Internationally adopted children: what vaccines should they receive? *Vaccine.* 2008; 26: 5784-90.
39. Olivan Gonzalvo G. Adopción internacional: guía de informaciones y evaluaciones médicas. *An Esp Pediatr.* 2001; 55:135-40.

40. Johnson DE. International adoption: what is fact, what is fiction, and what is the future? *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52:1221-46.
41. Schwarzwald H. Illnesses among recently immigrated children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16:78-83.
42. Cataldo F, Accomando S, Porcari V. Internationally adopted children: a new challenge for pediatricians. *Minerva Pediatr.* 2006; 58: 55-62.
43. Landgren M, Grönlund MA, Elfstrand PO, Simonsson JE, Svensson L, Strömberg K. Health before and after adoption from Eastern Europe. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 720-5.
44. De Aranzábal M, Cortés A, Fumadó V, García-Hortelano M, Hernández A, Lirio J, Oliván G. Consenso en adopción internacional. Guía de evaluación pediátrica en adopción para profesionales sanitarios. Madrid, 2005.
45. Saiman L, Aronson J, Zhou J, Gomez-Duarte C, Gabriel PS, Alonso M, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics.* 2001; 108:608-12.
46. Hostetter MK, Iverson S, Dole K, Johnson D. Unsuspected infectious diseases and other medical diagnoses evaluation of internationally adopted children. *Pediatrics.* 1989; 83:559-64.
47. Albers LH, Johnson DE, Hostetter MK, Iverson S, Miller LC. Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe. Comparison with preadoptive medical records. *JAMA.* 1997; 278: 922-4.
48. Chambers J. Preadoption opportunities for pediatric providers. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 1247-69.

49. García-Hortelano M, Mellado M, Villota J, Cilleruelo M, Martín-Fontelos P. Patología en niños adoptados de países en desarrollo. *MCM Pediatría*. 2002; 5: 57-60.
50. Miller L. International adoption: Infectious diseases issues. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:286-93.
51. Lange W, Warnock-Eckhart E, Bean M. Mycobacterium tuberculosis in foreign born adoptees. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 625-9.
52. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de la tuberculina en niños. *An Esp Pediatr*. 2003; 59: 582-5.
53. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ. Indicaciones e interpretación de la lectura del Mantoux. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2010; 3: 114-16.
54. Bakker J, Horsthuis K, Cobelens F, Beek F, Schulpen T. Value of routine chest radiography in the medical screening of internationally adopted children. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 366-8.
55. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering L, ed. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 680-701. Disponible en: http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3_144. [consultado en noviembre de 2011]
56. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Romero Gámez MP, Alves Ferreira F, del Castillo Martín F. Adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 254-9.

57. Carceller A, Lebel MH. Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 207-9.
58. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992. 145: 621-5.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculin skin test survey in a pediatric population with high BCG vaccination coverage – Botswana, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46: 846-51.
60. Fine PE, Bruce J, Ponniah JM, Nkhosa P, Harawa A, Vynnycky E. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3: 962-75.
61. Mudido PM, Guwatudde W, Nakakeeto MK, Bukenya GB, Nsamba O, Johnson JL, et al. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3:891-5.
62. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000; 31:S71-4.
63. Almeida LM, Barbieri MA, Da Paixão AC, Cuevas LE. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guérin bacillus coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:1061-5.

64. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002; 57: 804-9.
65. Yeh YP, Luh DL, Chang SH, Suo J, Chang HJ, Chen THH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacille Calmette-Guérin vaccination in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005; 99: 509-16.
66. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12:1401-6.
67. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005; 40:211-7.
68. Rowland K, Guthmann R, Jamieson B, Mallory D. Clinical inquires. How should we manage a patient with a positive PPD and prior BCG vaccination? *J Fam Pract*. 2006; 55: 718-20.
69. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guerin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10: 883-91.
70. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin test: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10:1192-204.

71. Espinosa Arévalo M, Vázquez Gallardo R, Gayoso Diz P. La prueba de tuberculina en los controles del niño sano. ¿Debemos cambiar nuestra práctica? *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 225-8.
72. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. *Chest*. 2007; 131: 1806-10.
73. Sleiman R, Al-Tannir M, Dakdouki G, Ziade F, Abou Assi N, Rajab M. Interpretation of the tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated school children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 134-8.
74. Fortin K, Carceller A, Robert M, Chevalier I, Lamarre V, Lebel MH. Prevalence of positive tuberculin skin test in foreign-born children. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43: 768-72.
75. Araujo Z, de Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine*. 2008; 26: 5575-81.
76. Del Río Camacho G, Perea-Milla López E, Romero González J, González Canóniga A, Muñumel Alameda B, Martín Cabello O, et al. Prevalencia de infección por tuberculosis en una población escolar mediterránea (con y sin vacunación antituberculosa). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 75-80.
77. Bakir M, Dosanjh DP, Deeks JJ, Soysal A, Millington KA, Efe S, et al. Use of T cell-based diagnosis of tuberculosis infection to optimize interpretation of tuberculin skin testing for child tuberculosis contacts. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:302-12.

78. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 510-4.
79. Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Blitz R, et al. Population differences in immune responses to bacille Calmette-Guérin vaccination in infancy. *J Infect Dis*. 2009; 199:795-800.
80. Katsenos S, Nikolopoulou M, Konstantinidis AK, Gartzonika C, Gogali A, Margelis I, et al. Interferon-gamma release assay clarifies the effect of bacille Calmette-Guérin vaccination in Greek army recruits. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010; 14: 545-50.
81. Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, Flores JA, Graviss EA, Smith KC. Comparing the tuberculin skin test and T.SPOT.TB blood test in children. *Pediatrics*. 2011; 127: e31-8.
82. Mahan CS, Johnson DF, Curley C, van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 174-8.
83. Mandalakas AM, Lester Kirchner H, Zhu X, Thai Yeo K, Starke JR. Interpretation of repeat tuberculin skin testing in international adoptees: conversions or boosting. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 913-9.
84. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics*. 2009; 123: 30-7.

85. Nicol MP, Davies MA, Wood K, Hatherill M, Workman L, Hawkrige A, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009; 123: 38-43.
86. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, MPhil AH, Lugos MD, Donkor S, et al. Commercial interferon gamma release assays compared to the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in childhood contacts in the Gambia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 439-43.
87. Tsolia MN, Mavrikou M, Critselis E, Papadopoulos NG, Makrinioti H, Spyridis NP, et al. Whole blood interferon-gamma release assay is a useful tool for the diagnosis of tuberculosis infection particularly among bacille Calmette Guérin-vaccinated children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 12: 1137-40.
88. Méndez-Echevarria A, González-Muñoz M, Mellado MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E, et al. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:426-8.
89. American Academy of Pediatrics. Medical evaluation of internationally adopted children for infectious diseases. En: Pickering L, ed. *Red Book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*: Elk Grove Village, IL, 2003; p. 173-80.

90. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1-64.
91. McLaren DS, Read WW. Classification of nutritional status in early childhood. Lancet 1972; 2:146-8.
92. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. An Pediatr (Barc). 2006; 64: 59-65.
93. Schulte JM, Maloney S, Aronson J, San Gabriel P, Zhou J, Saiman L. Evaluating acceptability and completeness of overseas immunization records of internationally adopted children. Pediatrics. 2002; 109: e22.
94. Lloyd AV. Tuberculin test in children with malnutrition. Br Med J 1968; 3: 529-31.
95. Satyanarayana K, Bhaskaram P, Seshu VC, Reddy V. Influence of nutrition on postvaccinial tuberculin sensitivity. Am J Clin Nutr. 1980; 33: 2334-7.
96. Pelly TF, Santillan CF, Gilman RH, Cabrera LZ, García E, Vidal C, et al. Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9: 977-84.
97. Gofama MM, Garba AM, Mohammed AA. Mantoux test reactions among children managed for tuberculosis in Maiduguri, Nigeria. Scand J Infect Dis. 2011; 43: 15-8.

98. Verma M, Chhatwal J, Aneja R. Tuberculin sensitivity in low birth weight and malnourished children. *Indian Pediatr.* 1995; 32: 354-7.
99. Lao LY, De Guia T. Tuberculin skin testing: determinants and reaction. *Respirology* 1999; 4: 311-7.
100. Chadka VK, Jitendra R, Kumar P, Gupta J. Relationship of nutritional status with tuberculin sensitivity. *Indian J Pediatr.* 2009; 76: 605-7.
101. Buck AA, Anderson RI, MacRae AA. Epidemiology of poly-parasitism. III. Effects on the diagnostic capacity of immunological tests. *Tropenmed Parasitol.* 1978; 29: 145-55.
102. Borkow G, Leng Q, Weisman Z, Stein M, Galai N, Kalinkovich A, et al. Chronic immune activation associated with intestinal helminth infections results in impaired signal transduction and anergy. *J Clin Invest.* 2000; 106: 1053-60.
103. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2001; 123: 219-25.
104. Abdul-Fattah MM, El-Motayam M, El-Shami EA, Salem GA, Soliman AM, Khorshed SE. Effect of Toxoplasma co-infected with intestinal helminthes on cell mediated immunity to tuberculosis patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 2008; 895-902.
105. Cooper PJ, Chico ME, Gaus D, Griffin GE. Relationship between bacille Calmette-Guérin vaccination, Mantoux test positivity, and geohelminth infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003; 97: 473-6.

- 106.Lipner EM, Gopi PG, Subramani R, Kolappan C, Sadacharam K, Kumaran P. Coincident filarial, intestinal helminth, and mycobacterial infection: helminths fail to influence tuberculin reactivity, but BCG influences hookworm prevalence. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74: 841-7.
- 107.Neto LM, Oliveira Rde V, Totino PR, Sant'Anna FM, Coelho Vde O, Rolla VC, et al. Enteroparasitosis prevalence and parasitism influence in clinical outcomes of tuberculosis patients with or without HIV co-infection in a reference hospital in Rio de Janeiro (2000-2006). *Braz J Infect Dis.* 2009; 13: 427-32.
- 108.Zevallos K, Vergara MC, Vergara A, Vidal C, García HH, Evans CA. Tuberculin skin-test reactions are unaffected by the severity of hyperendemic intestinal helminth infections and co-infections. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 319-25.
- 109.Thomas TA, Mondal D, Noor Z, Liu L, Alam M, Haque R, et al. Malnutrition and helminth infection affect performance of an interferon gamma-release assay. *Pediatrics.* 2010; 126: e1522-e1529.
- 110.Diagbouga S, Fumoux F, Ledru E, Sanou PT, Barro D, Marchal G. Lack of direct correlation between CD4 T-lymphocyte counts and induration sizes of the tuberculin skin test in human immunodeficiency virus type 1 seropositive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 317-23.
- 111.Yusuph H, Garbati MA, Gashau W. Mantoux reaction in patients with HIV-related pulmonary tuberculosis in Maiduguri, Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2005; 34: 125-8.

112. Basoglu OK, Atasever A, Gündüz Telli C, Ozol D, Aşçi G, Ardeniz O, et al. T-lymphocyte subgroups and tuberculin skin test reactivity in patients with chronic renal failure. *Tuberk Toraks*. 2006; 54: 5-10.
113. Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, Rangata MX, Radler L, van Veen K, et al. Association between tuberculin skin test reactivity, the memory CD4 cell subset, and circulating FoxP3-expressing cells in HIV-infected persons. *J Infect Dis*. 2009; 199: 702-10.
114. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis*, and their use in children. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 71-6.
115. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 306-13.
116. Méndez Echevarría A, Baquero-Artigao F, González-Muñoz M, del Castillo F, Mellado Peña MJ, Velásquez-Fragua R. Lack of sensitivity of QuantiFERON-TB Gold Test in Tube in a child with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 683.
117. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association CDC. *MMWR*. 2005; 54: 1-48.
118. Trehan I, Meinen-Derr JK, Jamison L, Staat MA. Tuberculosis screening in internationally adopted children: the need for initial and repeat testing. *Pediatrics*. 2008; e7-e14.